UNIVERSITÉ PARIS V RENÉ DESCARTES

FACULTÉ DE MÉDECINE PARIS-OUEST

Année 1973 N° 58

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

par

Yves, Albert, Octave GOSSE

Né le 8 Février 1947 à Bresles (Oise)

Présentée et soutenue publiquement le

A PROPOS D'UN CAS DE MELANOME MALIN DU LARYNX

Président de Thèse : Monsieur P. PIALOUX (Professeur)

DACTYLO-SORBONNE

8, Rue Casimir-Delavigne

PARIS-VI°

1973

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41544722_0005

UNIVERSITÉ PARIS V RENÉ DESCARTES

FACULTÉ DE MÉDECINE PARIS-OUEST

Année 1973 N°

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

par

Yves, Albert, Octave GOSSE

Né le 8 Février 1947 à Bresles (Oise)

Présentée et soutenue publiquement le

A PROPOS D'UN CAS DE MELANOME MALIN DU LARYNX

Président de Thèse : Monsieur P. PIALOUX (Professeur)

DACTYLO-SORBONNE

8, Rue Casimir-Delavigne

PARIS-VI°

1973

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A ma femme et mes deux filles

A mes parents

à mes trois frères

Qui m'ont aidé

A mes grands-parents

A toute ma famille

A tous mes amis

A Monsieur le Professeur Paul PIALOUX

Professeur à la Faculté de Médecine de Paris

Qui nous a fait l'honneur de bien

vouloir présider cette thèse

En respectueux hommage

A Monsieur le Docteur MILLARD

Chef de Service O.R.L.

Qui m'a donné le sujet de cette thèse

Avec mes sincères remerciements

ainsi qu'à Monsieur le Docteur GOTLIB

Monsieur le Docteur MENG

O.R.L. - ses assistants

A tous les Professeurs

et Chefs de Service

pour leur enseignement

M. le Professeur LEWIN (gynécologie-obstétrique)

M. le Professeur NENNA (médecine)

M. le Professeur QUEVAUVILLIER (médecine)

M. le Professeur RAMADIER (orthopédie)

M. le Docteur LARGET (chirurgie générale)

M. le Docteur RONAT (chirurgie générale)

M. le Docteur LEMESLE (radiologie)

A tous les médecins

que j'estime et qui m'ont aidé

M. le Docteur DAYAN

M. le Docteur CAZES

M. le Docteur CADRANEL

M. le Docteur ROUQUETTE

M. le Docteur HANTZ

A PROPOS D'UN CAS

DE MELANOME MALIN DU LARYNX

-:-

INTRODUCTION

Nous avons eu récemment l'occasion d'étudier, dans le service, un cas de mélanome malin primitif du larynx dont l'intérêt est dû à sa rareté, à son mauvais pronostic, même dans les cas les plus favorables, et au traitement peu codifié qui paraît difficile.

De nombreux problèmes restent, à l'heure actuelle, encore non résolus et opposent les auteurs.

La rareté de cette tumeur, et son mauvais pronostic, est le seul fait qui soit reconnu par tous.

Le Professeur GUERRIER, en 1964, avait regroupé dix cas de mélanomes malins primitifs du larynx, alors que PANTAZOPOULOS, la même année, en avait dénombré huit (avec son propre cas). Depuis, quelques cas ont été publiés de manière sporadique (une dizaine).

L'existence de telles tumeurs a longtemps été considérée avec scepticisme au niveau de la sphère O.R.L. L'origine primitive aux niveaux muqueux (et du larynx, donc) ne reste plus controversée aujourd'hui (Leroux et Robert ; Guerrier). La définition et la terminologie ont été difficiles à établir.

DEFINITION DU MELANOME MALIN.

Actuellement les mélanomes malins sont considérés comme des tumeurs malignes, particulières, développées aux dépens de cellules spécialisées dans l'élaboration du pigment mélanique (les mélanocytes).

A l'état normal, on trouve des mélanocytes dans l'épiderme, la rétine, les méninges et la région sacrée. Mais si la peau et le tractus uvéal sont deux territoires de prédilection, BIMES a insisté sur le fait que l'on peut rencontrer des mélanocytes en petit nombre au niveau de l'assise basale du revêtement malphigien des muqueuses des voies aéro-digestives et génitales.

TERMINOLOGIE DU MELANOME MALIN.

Ces néoplasies étaient connues de longue date. HIPPOCRATE avait fait la première description du noevus ; Uerteaga signale même qu'elles avaient été observées sur des momies Incas de l'époque précolombienne, au Pérou, il y a 2400 ans. Mais depuis, elles avaient suscité peu d'intérêt, n'étant pas considérées comme une entité caractéristique.

Les Gréco-Latins mentionnaient, également, des tumeurs colorées qu'ils avaient nommées NIGRICANS. Ce n'est qu'au début du XIXème siècle que ces tumeurs pigmentées furent classées en tant qu'entité clinique, sous le terme de MELANOSE (Dupuytren). LAENNEC souligne l'importance de cette "maladie noire", dès 1806. Puis, cette affection fut assimilée à une infection fungique (Fungus Normatodos - Walthor).

Ce n'est qu'en 1833 que CARSWELL et CULLON emploient, les premiers, le terme de mélanome ou mélanome malin.

La filiation NOEVUS-MELANOME a été étudiée vers le milieu du XIXème siècle.

Ces néoplasies furent ensuite nommées tumeurs mélaniques, cancer mélané ou mélanoïde. Puis, suivant l'aspect histologique, vers 1895, MELANO-SARCOMES et MELANO-CARCINOMES.

La terminologie n'étant pas fixée, elles reçoivent encore le nom de MELANOBLASTOMES, NOEVO-CARCINOMES ou NOEVO-CANCER. Après maints travaux anatomo-pathologiques et biochimiques, la question s'est clarifiée peu à peu.

Le terme de MELANOBLASTOME ne convenait pas, du fait que ces tumeurs ne se développaient pas aux dépens des mélanoblastes uniquement (cellules jeunes). Pendant quelques années, elles ont été considérées comme des néoplasies atypiques du tissu conjonctif, d'où, le terme de MELANOSARCOMES ; Puis, ensuite, MELANOCARCINOMES du fait de leur analogie avec des tumeurs pseudo-épithéliomateuses. Le terme de MELANOME MALIN, comme le souligne PANTAZOPOULOS, leur convient mieux, du fait qu'il n'anticipe pas sur la nature histologique de la tumeur et, cette dénomination est admise actuellement par tous. De plus, elle marque les différences biologiques et morphologiques entre ces polymitoses et les carcinomes et sarcomes, plus communs. Elles se situent à la limite des sarcomes et des carcinomes, mais, apparaissent plus indifférenciées, d'où leur grand polymorphisme (ces deux variétés pouvant se rencontrer au sein d'une même tumeur mélanique).

A noter également, le caractère achromique qui rend encore plus difficile le diagnostic, et pose de nouveaux problèmes.

HISTORIQUE DES MELANOMES MALINS DU LARYNX.

Les premières publications apparurent il y a une trentaine d'années.

Le premier cas de mélanome malin du larynx, localisé à l'épiglotte, fut décrit par HILTERMAN, en 1908 (cas repris par WELSH, en 1961).

Il existe très peu d'éléments à ce sujet : tumeur noire, apparemment primitive, sur la face laryngée de l'épiglotte.

HAVENS et PARKHILL - 1941. Ils rapportent un cas localisé à l'arythénoïde droit et l'hypopharynx.

FISCHER & ODESS - 1951 - rapportent un cas de Mélanome Malin envahissant la corde vocale. Mais ce cas était métastasique de toute évidence (Ablation d'un mélanome malin de l'épaule droite trois ans auparavant).

LONGHEAD - 1952. Il publie le cas d'un mélanome métastasique avec localisation primaire à l'épaule droite, également.

FAABORG - 1953. Il relate le cas d'un mélanome malin métastasique.

CURTISS et KOSINSKY - 1955. Ils publient le même cas que FENNING ; Primitif occupant l'arythénoïde droit et le repli aryténo - épiglottique.

DE JUAN - 1955. Il rapporte le cas d'un mélanome malin primitif de la face laryngée de l'épiglotte.

MOORE et MARTIN, la même année. Ils rapportent trois cas de mélanomes primitifs à localisation variée.

CREMENOSSI - 1956. Il décrit un cas de mélanome malin primitif siégeant au 1/3 post. de la corde vocale gauche et envahissant le ventricule.

SHIRO - NARA - 1959. Il décrit un cas de mélanome malin primitif de l'hémilarynx.

SHAHEEN - 1960. Il rapporte un cas de mélanome malin achromique.

WELSH et WELSH - 1961. Ils rapportent un cas de tumeur pigmentée dans le naso-pharynx et sur le bord postérieur de la corde vocale droite, avec des métastases déjà présentes.

HUET, la même année. Il rapporte un cas de mélanome de l'épiglotte chez une femme.

PANTAZOPOULOS - 1964. Il analyse les différents cas précités et publie un cas personnel.

Depuis, quelques cas ont été publiés de manière sporadique.

NSAMBA - 1966. Il publie un nouveau cas le mélanome achromique apparemment primaire.

NOGUERIA, la même année. Il publie le cas d'un mélanome achromique également, mais affirmativement primitif.

CHAMBERLAIN, toujours en 1966. Il signale un cas de mélanome malin métastasique secondaire à une lésion de l'épaule.

EL. SALAN et BARBERY - 1968. Ils publient deux cas de mélanomes malins primitifs.

VUORI et HORNIA - 1969. Ils décrivent un cas de mélanome malin primitif sur la face antérieure du sinus piriforme droit.

SHANON et COVO - 1970. Ils décrivent un mélanome de l'épiglotte (primitif).

BARON et LEGENT - 1971. Leur cas est considéré comme primitif malgré son caractère morphologique particulier, très étendu.

Dans notre service, 1972. Le cas étudié est apparemment primitif.

Au total, 24 cas de mélanomes malins primitifs, et secondaires, ont été retrouvés dans la littérature depuis trente ans.

Mais ces cas se répartissent de manières très différentes selon les auteurs, ce qui montre bien la difficulté de classement, (primitives ou métastasiques) de ces localisations.

Dans la classification de Y. GUERRIER, les cas de LONGHEAD, FISHER-ODESS, FAABORG, CREMENOSSI sont métastasiques ; Ceux de HAVENS, de JUAN, HUET, WELSH, SHIRO-NARA, MOORE - MARTIN (3), SHAHEEN, CURTISS - KOSINSKI sont considérés comme primitifs.

PANTAZOPOULOS, la même année, en publiant son article, ne retrouvait que sept cas de mélanomes malins primitifs du larynx.

(son observation étant la huitième) : WELSH - WELSH , HAVENS, CURTISS - KOSINSKI, DE JUAN, MOORE - MARTIN (2), CREMENOSSI. Les cas de HUET, SHIRO-NARA, et un cas de MOORE et MARTIN ont été omis.

Les cas de SHAHEEN et CREMENOSSI ont été classés différemment par ces auteurs. Ce qui souligne, d'emblée, comme l'a fait NSAMBA, la difficulté d'affirmer l'origine primaire ou secondaire de ces lésions.

MELANOME MALIN PRIMAIRE ET SECONDAIRE.

Les preuves de l'origine primitive sont cliniques et histologiques. Le critère clinique, tout d'abord, est basé sur l'examen clinique et para-clinique à la recherche d'une autre lésion semblable.

Le terme de mélanome primitif semble donc un diagnostic d'élimination,(lorsque l'on ne peut mettre en évidence une lésion identique dans un autre territoire).

Comme le souligne GUERRIER, dans la majorité des cas, les auteurs se basent sur ce seul fait. En effet, l'examen permet facilement d'éliminer une origine cutanée ou choroïdienne;mais la tumeur primitive peut être ignorée de part son siège (méningée ou autre, lorsqu'elle ne donne aucune manifestation).

Le critère histologique est fondé d'après Leroux et Robert sur trois points fondamentaux : l'aspect histologique ; le pigment mélanique ; mais surtout, l'activité de jonction qui, d'après ALLEN serait pathognomonique de l'origine primitive. Mais, cette particularité peut manquer lors d'une ulcération de la tumeur. Pour illustrer la difficulté de la distinction, citons le cas de CREMENOSSI, rapporté comme primaire, classé par Y. GUERRIER comme métastasique ; il s'agissait d'une femme de 39 ans qui présentait une tuméfaction du lobe gauche de la thyroïde. Après 80 injections sclérosantes apparaissait une dysphonie. L'examen montrait alors une lésion végétante sur la corde vocale gauche

étendue au ventricule et un lobe thyroïdien correspondant ligneux ; la biopsie laryngée révèla un sarcome de type mélanique qui disparut après quatre séances de radiothérapie.

Il n'existe pas d'argument permettant d'éliminer l'origine primitive. La lésion laryngée étant pigmentée et mélanique mais sans notion d'activité de jonction. La lésion thyroïdienne n'ayant aucun de ces caractères, apparents.

Il ne s'agit que d'un classement par ordre chronologique d'apparition de troubles fonctionnels mais aucun examen préalable n'a été fait au niveau du larynx.

De plus, le cas des deux localisations simultanées a déjà été signalé (WELSH & WELSH)

Il faut souligner, comme le fait NOGUERIA, que les publications de mélanomes malins primitifs sont peu convaincantes, en partie, parce que l'existence primitive est basée chez presque tous les auteurs sur le critère clinique, pas toujours satisfaisant et, en partie, par la documentation histologique insuffisante (Junctional change) ; Alors que, c'est l'étude microscopique qui donne le diagnostic définitif et la certitude de l'origine primitive, (d'après cet auteur).

FREQUENCE.

La rareté de cette affection est reconnue par tous mais appréciée de façon variable.

Il semble que l'importance de la bibliographie de ces dernières années démontre l'intérêt qu'elle suscite, dû semble-t-il, à une plus grande incidence mais aussi, à une meilleure connaissance de l'anatomo-pathologie et de la microscopie, bien qu'il reste encore beaucoup à faire en ce domaine.

Le mélanome dans le cadre des affections malignes.

600 cas ont été étudiés par GUERRIER dans le domaine O.R.L. (Mélanomes malins primitifs). Ces cas représentent 1,5% de l'ensemble des cancers.

Il est difficile d'estimer cette fréquence relative de tous les mélanomes malins primitifs et secondaires par rapport aux autres tumeurs malignes.

Fréquence des formes O.R.L. dans le cadre des mélanomes malins.

D'après LEROUX & ROBERT (1970), la statistique la plus importante est celle de HAYES & MARTIN (1955). Sur 1557 cas, 26 seulement, étaient des mélanomes malins O.R.L., soit 1,6% (d'où le pourcentage retenu de 1,5% à 3% pour les mélanomes malins en O.R.L. par rapport à l'ensemble des mélanomes malins).

Pour GUERRIER (1964), les mélanomes malins en O.R.L. représentent 3,2% des tumeurs mélaniques.

Fréquence des formes laryngées des mélanomes malins.

Pour GUERRIER, les mélanomes malins du larynx représentent 10 cas sur 600, soit 1,6% (par rapport aux seules localisations O.R.L.), qui représentent 1,5% des tumeurs malignes en général, ce qui laisse présager du pourcentage des mélanomes malins du larynx dans le cadre des tumeurs malignes.

Pour NSAMBA, 98% des tumeurs laryngées sont d'origine épithéliale, 1% d'origine glandulaire, et seulement 0,5% d'origine mélanique ou autre. BUCHOLZ (1958) publie 165 cas de mélanomes malins du cou et de la tête ; dont 1,2 % siégeant au larynx.

Dans l'analyse de MOORE (d'après EL SALAN & BARBERY)

Les mélanomes malins du larynx représentent 7,4% des mélanomes O.R.L., ce qui paraît assez important, vu l'étude de GUERRIER ou de BUCHOLZ qui se rapproche plus des chiffres de CATLIN (1967) 43 cas étudiés dont 2 du larynx soit 5%.

Les 600 cas étudiés de mélanomes malins primaires de GUERRIER se répartissent comme suit :

Rhinopharynx	- 10	Fosses nasales et annexes	- 272
Larynx	- 10	Oreilles	- 148
Parotide	- 7	Cavité buccale	- 105
Bronche	- 2	Oesophage	- 25
Amygdales	- 12		

Pour LEROUX & ROBERT qui publient les cas de MOORE, HAYES & MARTIN :

Cavité buccale	- 11 cas	Amygdales	- 4
Fosses nasales et sinus	- 9 cas	Larynx	- 2

soit 2 cas du larynx sur 26 :

Et leurs propres cas :

Fosses nasales	- 17	Rhino-pharynx	- 1
Cavité buccale	- 1	Amygdales	- 1

En notifiant qu'au niveau du larynx les diverses observations publiées concernaient des métastases et non des localisations primitives (?). Ce qui paraît paradoxal, car le nombre de publications des mélanomes malins primitifs va croissant.

Il semble ressortir de ces publications que la fréquence au niveau des fosses nasales est nettement affirmée, soit 50% environ et que la localisation au larynx est très peu importante.

L'âge, le sexe, et la race.

La moyenne d'âge pour les mélanomes des voies aéro-digestives supérieures est de 50 à 60 ans (entretiens de BICHAT, 1968). Pour GUERRIER, surtout au-dessus de 40 ans mais aussi chez les enfants et les sujets jeunes.

19 cas de LEROUX & ROBERT se répartissent de la manière suivante :

avant 40 ans - 1 60 à 70 ans - 5
40 à 50 ans - 5 70 à 80 ans - 2
50 à 60 ans - 4 plus de 80 ans - 2
(d'où l'analyse des mélanomes malins primitifs du larynx est exclue.)

Pour les mélanomes malins primaires du larynx, l'âge, selon GUERRIER, est situé entre 50 et 60 ans pour 8 cas ; les âges extrêmes étant 41 ans (WELSCH) et 72 ans - (de JUAN).

Parmi les 10 cas publiés depuis 1964 :

PANTAZOPOULOS (1964) - 63 ans, masculin, blanc, M.M.P.
SHANON (1970) - 60 ans, masculin, blanc, M.M.P.
VUORI (1969) - 70 ans, masculin, blanc, M.M.P.
NOGUERIA (1966) - 50 ans, ? ? M.M.P.
EL SALAN (1968) - 40 ans, masculin, ? M.M.P.
" - 60 ans, masculin ? M.M.P.
BARON (1971) - 56 ans, masculin, blanc M.M.P.
NSAMBA (1966) - 57 ans, masculin, ? M.M.P.
CHAMBERLAIN (1966) - 55 ans, masculin, blanc M.M.S.
LE NOTRE (1972) - 47 ans, masculin " M.M.P.

Pour 10 cas nouveaux de mélanome malin primitif, l'âge est compris entre 50 et 60 ans pour 6 cas.

Les âges extrêmes sont de 40 ans et 47 ans, 63 ans et 70 ans.

Le sexe : Il est à remarquer que pour ces 10 cas, le sexe masculin est seul touché (1 cas non précisé), alors qu'il y avait trois cas féminins sur 10 pour GUERRIER.

La race : GUERRIER signale l'apanage de la race blanche pour cette tumeur (90%) de la sphère O.R.L. ; Mais une étude de LEWIS et MARTIN montre que contrairement aux mélanomes malins cutanés, la localisation muqueuse n'est pas rare chez les noirs africains et que, d'autre part, 13,5% de ceux-ci ont des zones ectopiques de pigmentation dans la partie antérieure des cloisons nasales (?)

Quant aux localisations laryngées des dix cas précités, 7 sont survenus chez des blancs, 3 cas ne sont pas spécifiés.

En conclusion, cette affection pose encore de nombreux problèmes ; surtout de diagnostic, clinique et histologique ; en particulier dans les formes atypiques, qui ne sont pas rares ; de classification, également, bien que les examens cliniques et anatomo-pathologiques précis, permettent de mieux les identifier ; et surtout le problème du traitement, qui paraît bien décevant à l'heure actuelle. Ce qui fait tout le mauvais pronostic de cette affection d'évolution très rapide.

Dans un premier chapitre, l'observation de notre patient illustre bien les caractères de cette tumeur. L'étude anatomo-clinique analytique, dans un deuxième chapitre permet de retrouver de nombreux points communs cliniques et évolutifs.

L'étude anatomo-pathologique, dans un troisième chapitre, est particulier aux ménalomes malins et en permet le diagnostic, et elle seule.

Le quatrième chapitre traite du problème diagnostic clinique et histologique.

Le traitement, enfin, peu codifié, constitue le dernier chapitre.

CHAPITRE I - OBSERVATIONS

Monsieur P... François, 46 ans, chauffeur de véhicule, consulte le 22.9.1971, pour une dysphonie allant s'accentuant depuis Juillet 1971.

Il s'agit d'un homme de corpulence moyenne (60 kgs pour 1,74m) gros fumeur et éthylique (plus d'un paquet de cigarettes par jour).

A l'examen otorhino-laryngologique est retrouvée une volumineuse tumeur bourgeonnante de l'hémi-larynx droit, non colorée, ne saignant pas. Il n'y a pas d'adénopathie satellite. Une biopsie est alors pratiquée dont voici le résultat :

Biopsie du larynx, 1° Octobre 1971 :

"L'étude histologique du prélèvement biopsique montre des fragments d'une production tumorale dont la structure est assez délicate à analyser. On trouve, en effet, dans un conjonctif peu développé de multiples formations assez polymorphes ; Ce sont tantôt des cordons d'éléments volumineux, hypertrophiés parfois même monstrueux, les mitoses sont fréquentes.

A la périphérie de ces cordons, les éléments cellulaires s'aplatissent au contact des travées conjonctives ; ailleurs les éléments sont très volumineux, à cytoplasme clair comme optiquement vide et à noyau de structure chiffonnée. Il existe très exceptionnellement une ébauche d'agencement tubuliforme.

Cette structure tumorale, dont les caractères de malignité sont indiscutables, ne peut être considérée comme un très banal épithélium malpighien développé à partir du revêtement épithélial de la muqueuse laryngée. Bien qu'il soit assez exceptionnel d'observer au niveau du larynx un semblable type tumoral, cette struc-

ture permet d'évoquer le naevo-carcinome. Les recherches complémentaires qui vont être entreprises, permettront peut-être d'observer d'éventuelles inclusions de pigment mélanique.

- La mise en évidence du pigment mélanique par le Fontana montre de rares mais indiscutables mélanocytes. Il s'agit donc d'un naevo-carcinome panci-pigmentaire (15.2.1972).

Des tomographies du larynx sont demandées (24.9.1971) :
Dr ADAM.

Comblement de la clarté sus-glottique par une opacité irrégulière évoquant un processus bourgeonnant.

A droite, opacité s'accompagnant d'un net épaississement du mur pharyngo-laryngé.

A gauche, opacité arrondie importante qui se projette au-dessus de la bande ventriculaire dont elle paraît distincte.

Les cordes vocales et la région sous-glottique sont de morphologie normale.

Parmi les antécédents médicaux et chirurgicaux de ce malade, à signaler une pancréatique chronique pour laquelle il avait été hospitalisé à l'Hôpital BICHAT en 1965. Nous n'en avons pas eu confirmation.

Monsieur P... est alors adressé dans un centre de télécobalthérapie où il reçoit du 28.9.1971 au 31.12.1971 environ 7000 rad. au niveau de sa lésion laryngée par trois champs : cervical-antérieur droit, cervical postérieur droit et centro latéral gauche. Chacun ayant été monté jusqu'à 5000 rad.

A noter qu'il n'y a pas d'hospitalisation à cette époque, le malade étant suivi régulièrement en consultation.

Evolution :

Le 13.11.1971, le malade ayant reçu déjà la demi-dose de cobalthérapie (3500) la tumeur a partiellement regressé. Le ventricule droit est dégagé. La dysphonie a disparu.

Début 1972, l'examen O.R.L. est parfaitement normal. L'état général du malade est bon. A signaler simplement une pigmentation cervicale haute due au traitement.

L'examen clinique est normal par ailleurs, et aucun examen para-clinique n'est demandé. L'intervention n'est alors pas envisagée devant la disparition totale de la tumeur.

En mars 1972, lors d'une consultation de contrôle, les aryténoïdes sont oedématiés mais le reste du larynx est normal.

En avril, il présente une petite récidive au niveau de l'épiglotte et de l'aryténoïde droite. La cobalthérapie est reprise début mai jusqu'au 10 juillet 1972 : 4000 rad. en 2 champs droit et gauche étalés.

Des perfusions antimitotiques sont commencées dans le même temps à l'hôpital : selon le schéma du Professeur JACQUILLAT :

- Velbé 10 mg : Thiotepa 10 mg ; Rufocromomycine 100 gammas, Thiocolciran 30 mg ; Cerubidine 20 mg.

Une fois par semaine, avec contrôle N.F.S. plaquettes

Le 2.5.1972, la numération montrait :
- G.R. 4.350.000 ; Hb 13,53% ; Ht 42% ; C.G.M. 32 % ;
G.B. 7.600 ; P.N. 61 E.O. B.O. L. 37 M. 2.
Plaquettes 250.000

Le 15.5.1972 :
G.R. 3.800.000 ; Hb 12, g% ; Ht 36% ; C.G.M. 33 % ;
V.G.M. 94 ; G.B. 3.500 ; N 64 E I B I L 32 M. 2.
plaquettes 132.000;avec anisocytose et anisochromie légère.

La recherche de mélanine dans les urines est négative.
Le F.O. est normal.
L'examen somatique et neurologique est normal.

Début juillet 1972, le larynx est subnormal : oedématié mais libre avec des plaques leucoplasiques au niveau de la vallécule gauche et du pilier postérieur de l'amygdale.

Le malade est affaibli avec un amaigrissement important, son état général est médiocre, mais l'examen somatique et neurologique ne révèle rien d'anormal sinon une augmentation faible de la pigmentation cutanée, en général.

Les perfusions d'antimitotiques sont arrêtées dès la fin de la cobalthérapie et le malade reçoit à domicile de la Bléomycine 2 fois par semaine, en commençant à 15 mg et en augmentant à chaque injection de 15 mg ; celle-ci étant précédée d'une injection de Polaramine.

Le 8 août 1972, le malade est hospitalisé en urgence pour un état fébrile (39° - 40°) depuis une dizaine de jours avec douleur thoracique persistante, à début progressif .

Le problème se pose alors de l'intolérance à la Bléomycine (mais il en reçoit depuis presque un mois !). d'une localisation secondaire ou d'une affection pulmonaire indépendante de sa maladie.

L'examen clinique, à l'interrogatoire, permet de retrouver une expectoration purulente importante, mais pas de notion de douleur thoracique.

L'examen physique retrouve quelques râles, sous crépitants disséminés dans le champ droit, sans foyer net ni matité. L'abdomen est normal, il n'y a pas d'hépatomégalie ni de splénomégalie. La pigmentation cutanée est inchangée.

L'examen neurologique montre un net ralentissement intellectuel et psychique.

Au niveau cervical haut et sous-maxillaire, on retrouve une induration avec adénopathie ferme et nette pigmentation cutanée.

Au total, Monsieur P... est très affaibli, son amaigrissement est important.
Sa symptomatologie est surtout pulmonaire et infectieuse : léger tirage avec dyspnée modérée, expectoration importante de type muco-purulente avec quelques sous-crépitants disséminés, sans foyer localisé.

Les examens pratiqués montrent alors :

Le 8.8.1972 : Radiographie pulmonaire :
Petites opacités axillaires droites à contrôler par tomographies, avec rétrécissement trachéal dans sa partie cervicale.
- attitude scoliotique
- Sur le profil, petit tassement antérieur D5 - D6 et irrégularités marginales antérieures.
- Pas d'image métastasique.

Le 9.8.1972 :
Urée 0,18 g/l ; Gly. I,05 g/l

Numération F.S. :
G.R. 4.300.000 ; Hb 12,7% ; Ht 38% ; C/C/M.H. 33 % ;
V.G.M. 88 ; G.B. 7.100 ; N 72% E I B 2 L 14.
Monocytes II.
V.S. 81/117.
Taux de Prothrombine à 78%
Temps de Quick : Sujet 12 3/10 , Témoin 11 5/10
Examen de crachats 3 jours de suite.
Aspect : légèrement purulent
Examen direct : Quelques leucocytes, flore mixte abondante, quelques rares éléments mycéliens
Culture sur gélose au sang : Pas de développement microbien significatif :

- Coryne bactérie saprophyte
-Streptocoque alpha hémolytique
Neisseriacoe saprophyte
Culture sur milieu de SABOURAUD : Développement de levures présentant sur le milieu P.C.B. les caractères d'un candida albicans
Recherche de B.K. en cours.
E.C.G. normal.

Le traitement à la Bléomycine est continué au même rythme. Le malade reçoit, de plus, de la mycostatine à partir du I6.8.I972 (6comprimés par jour).

L'évolution est peu favorable les jours suivants, Monsieur P... est très fatigué surtout après les injections de Bléomycine.

La température varie de 38,5° à 40° (avec poussée thermique au moment des injections qui sont alors espacées à une par semaine). Il aura reçu, au total, 130 mg jusqu'au 22.9.72.

Le 17.8.1972 : Une N.F.S. est pratiquée :
G.R. 4.400.000 ; Hb 13,8% ; Ht 39% ; C.C.M.H. 35 % ;
V.G.M. 88 ; G.B. I0.300 ; P.N. 69 E 2 B 0 L 20 M 9 ;
T.P. 80% ; T.Q. sujet 12" 2/I0, témoin 11" 5/I0
T.H. 2'.

Le 19.8.1972 : L'E.C.G. est normal avec de grandes ondes R. dans les précondiales droites.
Les examens urinaires sont normaux.

Les tomographies pulmonaires du 20.8.1972 ne montrent que peu de choses.
Il existe des symphyses pleurales basales droites et gauches ; En outre, sur les coupes postérieures, il existe des bandes opaques dans le lobe supérieur droit et des plages partiellement calcifiées dans le lobe inférieur gauche. Aucune de ces images n'évoque de métastases ; ces séquelles pleuro-pulmonaires datant

probablement d'une tuberculose pulmonaire ancienne.

Le 22.8.1972 : Les radiographies du crâne révèlent certaines anomalies mais sans contexte clinique évocateur.

Crâne : Il existe une décalcification de la lame quadrilatère qui peut être considérée comme physiologique à partir de cet âge mais qui peut être aussi le témoin d'une hypertension intra-crânienne quand elle est associée à des signes cliniques évocateurs. (Images à confronter avec le contexte clinique actuel).
Sinus : Diminution de la transparence du sinus-maxillaire gauche. Aspect normal et symétrique des sinus-frontaux.

Le 25.8.1972 :
F.O. normal ; examen oculaire normal.

Le 27.8.1972 : Des radiographies de l'abdomen, sans préparation, debout, face et profil, sont pratiquées. Elles ne révèlent ni niveaux liquides, ni image de pneumo-péritoine.

Des petites opacités arrondies irrégulières se projetent sur l'apophyse transverse droite de L2 et à gauche de L1, jusqu'à l'extrémité CII, à 1 cm ou 2 cm en avant du rachis, sur le profil.
Pas de lésion osseuse du rachis lombo-sacré et du bassin.

Début septembre, Monsieur P... reçoit : Peni-coli 2.000.000 par jour.
- Betnesol, 2 ampoules par jour
- Nozinan 25, 1 le soir
- Phosphalugel, 2 fois par jour
et du Palfium.

Il est dans un état cachectique prononcé avec dysphagie intermittente qui oblige à lui poser plusieurs fois de suite une sonde gastrique ; Mais il ne présente pas de problème respiratoire majeur.

Le 28.9.72 , le malade rejoint son domicile. Il est décédé dans le courant du mois d'octobre suivant. La nécropsie n'a pas été effectuée.

DISCUSSION

Le malade de 46 ans, grand fumeur, n'a survécu qu'un an à son mélanome malin de l'hémilarynx droit, apparemment primitif, ce qui illustre bien le mauvais pronostic de ces tumeurs.

- La symptomatologie de cette lésion était banale et remontait à 3 mois environ.
- Le diagnostic a été fait à l'examen histologique après biopsie de cette tumeur achromique, mais il manque la notion d'activité de jonction qui permet d'affirmer d'après les auteurs, la nature primitive.
- Le traitement par cobalt semble avoir apporté une amélioration d'abord très rapide, malgré le peu de sensibilité de ces tumeurs, en général, mais n'a pas évité la récidive et l'évolution métastasique probable. Quant aux perfusions d'antimitotiques, elles ne semblent pas avoir été très efficaces.

Reste l'indication chirurgicale, qui n'a pas été posée, probablement du fait, de l'extension de la lésion, de sa nature et de sa bonne régression sous cobalthérapie.

CHAPITRE II : ETUDE ANATOMO - CLINIQUE.

Nous étudierons successivement les signes révélateurs, l'examen clinique et l'évolution des différents cas.

LES SIGNES REVELATEURS.

Les signes révélateurs des mélanomes malins sont, en général, banaux.

1 - La dysphonie : c'est un symptôme capital retrouvé dans plus de 75% des cas ; Surtout, ce qui est logique, dans les mélanomes endo-laryngés.

Elle est retrouvée 7 fois, dans les 9 nouveaux cas publiés depuis 1964 (celui de CHAMBERLAIN étant exclu).

- NOGUERIA, dysphonie depuis 6 mois
- BARON, dysphonie progressive depuis un an
- Notre cas, dysphonie depuis 3 mois

Les autres cas se résument à un enrouement.

- SHANON, depuis quelques mois
- PANTAZOPOULOS, depuis 3 mois
- EL SALAN, depuis 8 mois, et dans son deuxième cas, depuis 6 mois.

Parmi les 10 cas de GUERRIER, 8 ont été révélés par une dysphonie (2 cas de la margelle laryngée : le premier avec irritation pharyngée depuis un an (HAVENS), le second avec dysphonie datant de 7 semaines (SHAHEEN), les 6 autres étant endo-laryngées.

Cette dysphonie est le plus souvent réduite à un enrouement ou une sensation d'irritation dans la gorge (2 cas : HAVENS et SHAHEEN).

Il s'agit presque toujours d'un enrouement ou d'une dysphonie inférieure à un an.
Par contre, le cas de NSAMBA est assez particulier ;
il s'agissait d'un homme de 57 ans qui avait consulté 12 ans auparavant, pour une gêne au niveau de la "gorge". La lésion avait alors été considérée comme bénigne et négligée. Il avait été revu pour une gêne, parfois douloureuse, dans "la gorge", tout comme le malade de CURTISS qui se plaignait d'un enrouement depuis plusieurs années attribué à une laryngite chronique (mais pas de lésion notée).

2 - La douleur : Elle est retrouvée deux fois comme signe révélateur :

- VUORI, douleur provoquée du côté droit du cou depuis quatre mois.
- NSAMBA, gêne parfois douloureuse dans la gorge surtout du côté droit.

3 - La dysphagie : Elle a été le signe d'alarme dans deux cas épiglottiques.

- Dans un premier cas (DE JUAN), elle remontait à 3 - 4 mois, permanente et accompagnée de dyspnée, de dysphonie et de petites métastases cervicales.

- Dans un deuxième cas (HUET), elle était modérée et intermittente accompagnée d'otalgie.

4 - Les signes d'accompagnement : ils sont peu importants : une irritation pharyngée (2 fois) ou une légère dyspnée (un cas), une otalgie (un cas).

Parfois, ces signes révélateurs sont précédés d'épisodes

O.R.L. infectieux : une angine (un cas), une trachéo-bronchite (un cas).

Par ailleurs, les signes généraux sont le plus souvent absents ou non notés ; Etat général atteint, dans les cas de WELSH et de BARON (perte de 5 Kgs en un an).

Il est à remarquer que les adénopathies cervicales sont rarement révélatrices dans ce genre de tumeur. Plus souvent, elles peuvent être présentes lorsque l'on découvre la tumeur (5 fois).

- Ce fait avait été noté pour les mélanomes malins O.R.L. aux entretiens de BICHAT (1968)

Dans un cas, DE JUAN a constaté deux petits ganglions bien limités de la chaîne jugulaire externe, lorsque le malade a consulté pour la première fois pour dysphagie.

Le patient de SHAHEEN signale l'apparition d'une tuméfaction sous et retro-auriculaire, ferme, irrégulière et fixée en profondeur, constatée depuis trois mois alors que l'enrouement persistait depuis sept semaines seulement ; mais la nature de cette tuméfaction n'est pas claire (le malade a survécu 6 $\frac{1}{2}$ ans).

Le cas de WELSH présentait de multiples métastases profondes, il s'agissait d'un cas déjà évolué.

NOGUERIA signale la présence d'adénopathie supra-claviculaire lors du premier examen.

Dans les cas de HAVENS, les métastases à distance étaient également présentes avec adénopathie.

EXAMEN CLINIQUE.

L'examen laryngoscopique a affirmé la tumeur mais n'a pas permis bien souvent le diagnostic macroscopique de variété. Son volume est très variable : volumineuse de l'épiglotte à la bande (DE JUAN), ou de volume modéré (CURTISS - SHAHEEN) variant de 3cm à 2 mm de diamètre (de la grosseur d'une noix à la grosseur d'une lentille).

Quant à l'aspect friable et saignant au contact, il n'a pas particulièrement été noté.
Son aspect macroscopique est variable :
ulcérée (2 cas : NOGUERA, VUORI) mammelonnée (EL SALAN) sessile ou pédiculée, végétante ou polypoïde.

Couleur : la coloration caractéristique manque souvent. Lorsqu'elle existe, elle permet d'emblée l'orientation du diagnostic.

Dans quatre cas, elle avait été notée par GUERRIER ; Bleu noir (DE JUAN) ; Brune (HAVENS, MOORE et MARTIN) ; blanchâtre (HUET).

Dans les six autres cas, la douleur n'avait rien de particulier.

VUORI signale que la pigmentation caractéristique n'apparut sur les muqueuses qu'un mois et demi après le traitement ; la tumeur étant très suggestive d'un carcinome au départ.

Elle avait une couleur rosée dans trois cas:
NOGUERIA, PANTAZOPOULOS, VUORI.
Blanchâtre dans le cas de NSAMBA et le nôtre.

Quatre cas pouvaient être évocateurs :
- celui de SHANON, masse grise-jaunâtre de 3 cm de diamètre.
- les deux cas de EL SALAN étaient très typiques
masse noirâtre de 4 mm, mammelonnée, non ulcérée avec un petit pédicule chez le premier malade ; masse sessile noirâtre mamelonnée de 2,5 mm chez le deuxième malade.

- Le cas de BARON est particulier : le larynx étant recouvert de croûtes, la laryngoscopie en suspension montra des éléments leucoplasiques en relief, surtout dans l'hémilarynx droit, non saignant au contact, avec un larynx non infiltré et une sous-glotte normale. Mais l'attention fut attirée par des traînées noirâtres sur la face endolaryngée de l'épiglotte et des aryténoïdes, de même sur la la face interne des joues et dans la gouttière latéro-pharyngée.

Au total, six cas présentaient une couleur significative sur dix-neuf, soit le 1/3 des cas, ce qui prouve que les mélanomes malins achromiques sont plus fréquents à ce niveau.

Comme le souligne GUERRIER, ces formes sont restées longtemps méconnues et le diagnostic clinique est impossible. Du fait, de la fréquence relative de cette forme macroscopique, il est certain que de nombreux cas sont étiquetés, d'une autre manière, et passent ainsi inaperçus, d'où la rareté des publications.

Localisation : La localisation des mélanomes malins n'a rien de particulier :

- Epiglotte (4) : DE JUAN, face pharyngée.
  HUET, bord libre et face laryngée.
  NOGUERIA , face pharyngée
  SHANON, bord libre de l'épiglotte
- Cordes vocales (5) : WELSH, 1/3B post.
  MOORE & MARTIN
  EL SALAN (2) :
  -1/3 ant. C.V.D.
  -1/3 ant. C.V.G.
  : PANTAZOPOULOS, C.V.D.
- Sinus piriforme (2) : VUORI et HUET, Mur. ant. du sinus droit, bord supérieur arrivant au niveau de l'épiglotte.
- L'hémilarynx (3) : SHIRO-NARA
  BARON
  notre cas
- Ventricule (2) : MOORE
  NSAMBA, repli ventricule D.

- Aryténoïde (3) : HAVENS
SHAHEEN
CURTISS

Cette tumeur semble plus fréquente au niveau des cordes vocales et de l'épiglotte (9 cas sur 19).

Examens paracliniques - traitements - évolutions - Etude analytique :

Le traitement, peu codifié, n'a pas permis de longues survies. L'évolution dans la plupart des cas est très rapidement mortelle par récidive locale, mais surtout, par la dissémination des lésions.

Les malades de WELSH, HAVENS, SHIRO-NARA, en raison de l'extension de la tumeur et de la présence de métastases, n'ont pas reçu de traitement à visée curative. Les examens paracliniques et la survie n'ont pas été notés ; Probablement inférieure à un an dans les trois cas.

Dans le cas de HUET, l'éxérèse limitée de la tumeur épiglottique fut suivie de téléroentgenthérapie et d'une thérapeutique freinatrice hypophysaire ; Six mois après, apparaissait une récidive locale sans adénopathie.

Chez le malade de CURTISS, la tumeur d'abord étiquetée "Carcinome anaplasique indifférencié" avait été traitée par radiothérapie. Trois ans après, une tumeur sous-cutanée au niveau de l'épaule permet d'affirmer rétrospectivement le diagnostic de mélanome malin primitif du larynx ; l'histologie étant identique, après réexamen de la première lame histologique ; le malade reçut 3200 rad. pour chaque champ latéral ; six mois après apparaissait une dysphagie puis des métastases cervicales (18 mois) qui furent irradiées et regressèrent puis des métastases ganglionnaires dorsales et crurales qui furent excisées. Le décès survint quatre ans après le diagnostic.

Dans deux cas, ceux de MOORE et MARTIN, après laryngectomie totale pour tumeur du ventricule, la survie a été de 14 mois ; Et, de 21 mois pour le deuxième, après laryngectomie totale pour tumeur de la bande ventriculaire gauche.

Le troisième cas est peu détaillé.

La tumeur, chez ces malades, était polypoïde, volumineuse, brunâtre, dans deux cas.

Le malade de SHAHEEN, a subi une exérèse de la tumeur (de volume modéré) avec curage ganglionnaire et radiothérapie ; trois ans plus tard, apparaissait une lésion oculaire similaire suivie de métastases ganglionnaires sus-claviculaire, dorsales et orbitaires, six mois après. Toutes ces lésions furent irradiées ce qui n'empêcha pas l'apparition de nouvelles métastases cervicales et thoraciques.

Le malade décéda six ans après le diagnostic.

Le malade de DE JUAN, a subi une laryngectomie totale avec curage ganglionnaire ménobloc mais la survie n'est pas connue.

A noter, que la lésion, dans son cas, était volumineuse, allant de la bande à l'épiglotte, et qu'il existait déjà des adénopathies.

Parmi tous ces cas, il n'est pas noté d'examens complémentaires, ni de recherche de lésion primitive.

Le cas de VUORI, a été opéré en décembre 1966 par laryngotomie droite et exérèse limitée (non suffisante d'après l'auteur). En février de l'année suivante, apparition d'une déviation droite de l'épiglotte et de tâches noires sur le bord droit. Le mois suivant des bandes pigmentées sombre sont notées sur le côté gauche de la paroi postérieure du pharynx, de l'amygdale, et une biopsie est pratiquée à ce niveau.

Le malade est réhospitalisé en avril et les radiographies des

poumons montrent alors des métastases au niveau des bases.

Les examens réguliers, tous les mois, permettent de noter l'évolution rapide des lésions ; Tâches noirâtres sur les muqueuses laryngées et pharyngées puis un nodule noir de la taille d'une noisette sur la paroi pharyngée. Très vite les douleurs augmentent à ce niveau et toute la paroi pharyngée ainsi que l'épiglotte sont envahies.

Une trachéotomie ainsi qu'une gastrostomie sont pratiquées en octobre. Le malade décède le 10 novembre 1967, soit un an après le diagnostic et l'intervention. L'autopsie montre une extension loco-régionale très importante (oesophage) et des métastases très disséminées : poumon, coeur, cerveau, foie, surrénale, mésentère et grêle.

Le cas de NSAMBA, est un peu semblable à celui de CURTISS du fait du diagnostic rétrospectif de mélanome malin par erreur histologique.

Le malade avait été traité pour un "Carcinome peu différencié", la radiothérapie avait entraîné une régression très rapide de la lésion alors isolée et sans adénopathie.

Six semaines après l'apparition d'une gêne pharyngée amena à la découverte d'une tumeur du ventricule droit ; l'hospitalisation et la biopsie permirent alors d'affirmer le diagnostic.

Le malade subit une laryngectomie totale et curage ganglionnaire droit ménobloc ; six semaines après le malade allait bien.

La recherche d'une lésion primitive, ou de métastases, fut négative :

- Radiographie pulmonaire, normale,
- Scintigraphie hépatique, normale ; seuls quelques noevi cutanés attirèrent l'attention, dont un, au niveau du pied qui pouvait paraître suspect.

Mais après ablation et examen histologique, sa nature bénigne fut confirmée.

Quatre mois après l'intervention, le malade ne présentait aucun signe de récidive ou de métastase.
L'évolution ultérieure n'a pas été notée.
L'existence d'une récidive un mois et demi après traitement, est de mauvais pronostic, et dla laryngectomie totale et le curage ne permettent pas d'évaluer la survie.

Le malade de BARON subit l'ablation en avril 1970, d'une tumeur blanchâtre qui révéla une autre petite lésion caractéristique car noirâtre, au niveau de la corde vocale gauche (découverte opératoire). Des traces sombres furent également notées dans la trachée jusqu'à l'éperon. Les suites opératoires ont été favorables, la voix était redevenue presque claire, la lésion n'évoluait plus, le larynx était propre, plus de dyspnée d'effort ; Mais la toile d'araignée persistait sans évoluer, dans un sens ou dans l'autre.

Le malade reprend du poids et son état général est excellent.

Mais, fin octobre, apparaît un petit ganglion de KUTNER droit ; le curage ganglionnaire droit est pratiqué après avoir recherché une dissémination de la lésion :
- Mélanurie négative, scintigraphie hépatique normale,
E.C.G. et radio de la selle turcique normaux.
L'examen histologique révèle alors des métastases faiblement mélaniques de deux ganglions sur sept. Les numérations formules sanguines, en avril et en septembre,étaient normales.
Fait particulier, chez ce patient, il présentait une pigmentation bronzée qui était apparue avant son enrouement, prédominante au niveau du visage, des mains et des bras.

En moins de trois jours après le curage, cette coloration avait disparu, ce qui avait fait évoquer un syndrome paranéoplasique (les autres causes de pigmentation ayant été éliminées).

Par ailleurs, le malade avait reçu chaque semaine :
- 500 mg d'Endoxan
- 50 mg de Méthotréxate
- 5 mg de Velbé
- et du Natulan.

A la treizième injection, il présenta une dyspnée aigüe avec flush au niveau du visage. L'endoxan fut supprimé puis le Méthotrexate à la suite d'un autre incident. Il reçut alors :
- 10 mg de Velbé (avec une scarification par le B.C.G.)
par semaine sous contrôle de ses numérations.

En janvier 1971, le malade présente une dyspnée laryngée en relation avec une récidive, le syndrome paranéoplasique était réapparu neuf mois après l'intervention.

La date du décès n'est pas précisée.

Le patient de PANTAZOPOULOS, subit une ablation large de la tumeur avec résection de la corde vocale touchée.

Le ventricule et le reste du larynx étaient libres.

L'examen physique et les investigations paracliniques étaient normaux. Après le résultat histologique de mélanome malin, la recherche d'une tumeur primitive ou de métastases fut négative.

Les radiographies des poumons et du crâne étaient normales, l'examen ophtalmologique était également normal, ainsi que le myélogramme et les examens urinaires (Pas de mélanurie).

Le patient était sorti 15 jours après l'intervention, et fut examiné tous les deux mois;lors de la publication de PANTAZOPOULOS (1964), il n'avait été noté aucune récidive, ou métastases, soit une survie de trois ans minimum.

Le malade de NOGUERA, qui présenta une lésion ulcérée sur la face laryngée de l'épiglotte n'a survécu que huit mois au diagnostic. Il a été traité par radiothérapie car il présentait déjà des adénopathies supra-claviculaires. L'évolution vers la cachexie et les métastases lymphatiques furent rapides.

EL SALAN & BARBERY publient deux cas :

- Le premier présentait une masse noire de quatre centimètres de diamètre au 1/3 antérieur de la corde vocale droite ; de surface mamelonnée, non ulcérée, légèrement pédiculée. Le reste de l'examen O.R.L. était normal de même que l'examen somatique complet : pas d'adénopathie, ni anomalie radiologique.

Après la preuve histologique de mélanome malin, la recherche d'une tumeur primitive fut négative.

Le malade refusa la laryngectomie et subit une exérèse simple de sa tumeur et de la corde vocale en laryngo-suspension, puis il reçut pendant six semaines 6000 R. par cobalthérapie.

Trois mois plus tard, il présentait une adénopathie douloureuse sur le côté droit du cou.

L'examen ne révéla aucune autre lésion mélanique cutanée ou muqueuse.

Deux mois plus tard, apparition de nodules sous-cutanés au niveau dorsal et de la cuisse. La biopsie montre alors la même structure histologique que celle de la tumeur laryngée. Puis la dissémination se poursuit et le malade décède neuf mois après le diagnostic.

- Le deuxième cas est un peu semblable.

Une masse sessile mamelonnée ronde et noire de 2,5 mm de diamètre est retrouvée lors du premier examen en juin 1966. Le reste du larynx est normal en mobilité et d'aspect. Les radiographies du larynx et des poumons sont normales. La recherche d'emblée, d'une lésion primitive est négative.

Tout comme le précédent, ce malade refuse la laryngectomie totale et la tumeur est excisée en laryngo suspension.

En août, il quitte l'hôpital en refusant tout autre traitement.

En Octobre, il est revu pour une récidive strictement identique, au même endroit.

L'examen ne révèle aucune adénopathie ni métastase.

La mélanurie est négative. Le malade refuse toujours la laryngectomie. La tumeur est excisée de nouveau par laryngotomie, puis il reçoit du cobalt.
Le malade allait bien deux ans après cette deuxième intervention.

Enfin, le malade de SHANON, qui présentait un nodule de trois centimètres de diamètre sur le bord libre de l'épiglotte.

Il subit une laryngectomie supra-glottique suivie d'une cobalthérapie (6000 rad. en 5 semaines). Lors de la découverte de sa lésion, il n'y avait pas d'adénopathie ni métastase. Le bilan sanguin et urinaire était normal de même que la radiographie pulmonaire.

Trois ans après, le malade présentait une H.T.A. et un diabète.
Cinq ans après, un ulcère duodénal avec diverticulose colique.
En Juin 1965, soit quatre ans après la découverte de sa lésion laryngée, il présenta une masse dure et fixée rétro-mandibulaire, il reçut alors du cyclophosphamide intra-veineux, mais ce traitement fut interrompu du fait de la leucopénie.
Il fut hospitalisé dans un état cachectique, en août de la même année, avec des douleurs importantes cervicales gauches et sous-costales gauches. Sa température était normale et les examens sanguins et urinaires normaux.
(Mis à part la mélanurie positive). Glycémie bien contrôlée, urée, acide urique, cholestérol, normaux : radio pulmonaire normale.
Le malade décède quelques jours plus tard.
La nécropsie ne permit pas de constater de lésion cutanée ni de récidive laryngée. Par contre, furent retrouvées des métastases au niveau de l'épicarde du ventricule droit, deux nodules dans le pancréas et une localisation dans le rein gauche.
Toutes ces métastases avaient le caractère histologique du mélanome malin alors que l'histologie de la zone péri-cicatricielle laryngée ne montrait aucune récidive.

Au total, l'évolution de ces lésions, malgré les traitements reçus, n'est pas très longue, même dans les meilleurs des cas.

Sur les dix-neuf cas de mélanomes malins primitifs du larynx, seul le cas de SHAHEEN dépasse la survie de cinq ans.

Les cas dont l'évolution est inférieure à un an sont au nombre de quatre (VUORI, EL SALAN, NOGUERIA, et notre cas) mais il semble que des cinq autres cas, où l'évolution finale n'est pas notée, elle aie été aussi courte, du fait, soit, de l'extension, ou des métastases (HAVENS, WELSH, SHITO-NARA), soit de récidive (HUET, BARON). Dans la moitié des cas la survie est inférieure à deux ans.

Le pronostic est lié, semble-t-il, à plusieurs facteurs qui s'intriquent :

1. Tout d'abord, la durée d'évolution des symptômes fonctionnels avant la découverte de la tumeur ; elle est généralement inférieure à un an alors que les lésions retrouvées sont parfois très volumineuses ce qui montre bien la rapidité d'évolution de ce genre de lésion, mais aussi, leur possibilité d'évoluer asymptomatiquement pendant un certain temps, comme le soulignait MOORE. De plus, il n'existe pas de parallélisme anatomo-clinique : le cas de DE JUAN présentait une dysphagie depuis quatre mois seulement, mais une tumeur volumineuse de la bande ventriculaire à l'épiglotte, alors que les malades de EL SALAN présentaient un enrouement de six à huit mois avec des tumeurs de 4 mm et 2,5 mm.

PANTAZOPOULOS souligne que dans son cas, la tumeur était encore limitée, à son point de départ et n'avait pas eu le temps d'entraîner d'adénopathie ou de métastase et ceci, du fait, du diagnostic précoce (enrouement depuis trois mois).

Le pronostic est d'autant moins mauvais que cette durée est courte, ce qui est logique afin de traiter au tout début de l'affection.

2. L'étendue des lésions et leur volume, sont autant de facteurs péjoratifs.

3. La localisation au sinus piriforme ou à l'hémi-larynx, ne présente pas de survie supérieure à un an (SHIRO-NARA, BARON, VUORI, et notre cas).

Les lésions au niveau de l'aryténoïde présenteraient un meilleur pronostic :
- Deux survies de six ans et quatre ans et demi après des traitements différents. Un cas, trop étendu (HAVENS), n'a reçu aucun traitement curatif.

Au niveau des cordes vocales (cinq cas), seul le malade de PANTAZ-OPOULOS ayant une lésion minime eut une survie de trois ans après exérèse rge et r section de la fausse corde vocale.
Parmi les deux cas de EL SALAN, l'un est décédé rapidement malgré l'exérèse simple d'une lésion minime suivie de cobalthérapie ; l'autre avait reçu le même traitement mais avait présenté une récidive irradiée ; il était encore en vie dix-sept mois après.

Le cas de MOORE ne survit que vingt et un mois à une laryngectomie totale, la lésion était volumineuse.

Le cas de WELSH n'a subi aucun traitement, du fait, de l'extension et des métastases.

- La localisation à l'épiglotte : seul le cas de SHANON ayant subi une laryngectomie supra-glottique assez large et une cobalthérapie survécut quatre ans et demi.

Les cas de DE JUAN et NOGUERIA ne dépassèrent pas un an d'évolution (huit mois pour NOGUERA, le malade ayant subi un traitement par radiothérapie simple). Le patient de DE JUAN présentait une tumeur volumineuse et la survenue d'une récidive chez celui de HUET laisse présager de l'évolution.

4. Les examens biologiques ne sont pas notés, bien souvent sur les observations ; de même la recherche d'une lésion primitive durant l'évolution.

Dans les cas où le diagnostic de mélanome malin a été fait lors du premier examen clinique, seuls EL SALAN & BARBERY et SHANON signalent que la recherche de mélanome malin primitif a été négative (Trois cas).

Cette recherche a été faite quatre fois après le diagnostic histologique ou lors d'une récidive (NSAMBA, diagnostic sur récidive ; BARON, PANTAZOPOULOS et notre cas, certitude histologique).

Dans l'évolution de ce mélanome malin, il est à remarquer que lorsqu'une récidive survient, elle est assez rapide (six mois environ) : HUET, six mois après exérèse et téléroentgenthérapie ; NSAMBA, un mois et demi après radiothérapie ; BARON, deux mois après laryngectomie ; EL SALAN, deux mois après exérèse ; notre cas, six mois après cobalthérapie. Donc, six cas au total.

Dans huit cas, l'évolution terminale n'est pas notée : WELSH, SHIRO-NARA, HAVENS, dont les malades sont probablement décédés par extension loco-régionale (lésion très évoluée) et par métastases : DE JUAN, un malade de MOORE & MARTIN, NSAMBA (qui avait déjà présenté une récidive un mois et demi après radiothérapie simple) HUET et BARON.

Lorsqu'il n'y a pas de récidive, dans les cas les plus favorables, les métastases apparaissent plus tardivement : SHAHEEN, lésion oculaire trois ans après ; CURTISS, métastases sous-cutanées trois ans après ; SHANON, métastases rétro-mandibulaires quatre ans après. Dans le cas de BARON, une métastase ganglionnaire est apparue cinq mois après la laryngectomie mais le malade présentait des lésions mélaniques très diffuses. Dans le cas de EL SALAN, une métastase ganglionnaire est apparue trois mois après traitement.

L'évolution terminale se fait toujours vers la cachexie et la dissémination viscérale quel que soit le traitement reçu et le temps de survie.

Le pronostic de ces localisations est plus mauvais encore que celui des autres mélanomes malins en général. D'après ALLEN et SPITZ, 68% des malades qui survivent cinq ans au plus, furent traités par excision simple de la tumeur primitive (Dans le cas de mélanomes malins cutanés).

PARK, en 1952, souligne le fait que ce sont les mélanomes malins oro-nasaux et ano-rectal qui présentent le moins de survie à cinq ans et les auteurs admettent que les malades qui survivent deux ans peuvent encore vivre pendant au moins cinq ans et même plus.

Dans les cas laryngés, le cap de la première année apparaît difficile à passer. L'apparition de récidives ou de métastases de cette première année ne permet pas de survie supérieure à deux ans dans la moitié des cas. (NOGUERIA, EL SALAN, VUORI, BARON, notre cas, probablement le cas de HUET, HAVENS, WELSH, SHINO-NARA).

Mais il apparaît difficile d'apprécier le pronostic exact de ces tumeurs, chacune d'elles évoluant de manière différente.

SIGNES REVELATEURS ET

AUTEURS	ANNEE	AGE	SEXE	Signes révélateurs	Signes physiques
HAVENS	1941	50/60	Masc.	Dysphonie et irritation pharangée depuis un an	Aspect végétant très étendu
MOORE & MARTIN	1955 3 cas	50/60 50/60 50/60	Masc. Masc. Masc.	Dysphonie progressive	2 aspects polypoïdes volumineux
DE JUAN	I956	72	Masc.	Dysphagie depuis 3 mois, dyspnée et dysphonie.	Aspect végétant volumineux étendu.
CURTISS	1956	50/60	Masc.	Dysphonie récente (enrouement depuis plusieurs années)	Aspect végétant volume modéré
SHIRO-NARA	1959	50/60	Femin.	Dysphonie	Etendu
SHAHEEN	1960	50/60	Masc.	Enrouement, dysphonie et irritation pharynx depuis 7 semaines.	Végétante modérée.
WELSH	1961	41	Fem.	Etat général atteint. anorexie, dysphonie de 4 mois.	Etendue
HUET	1961	50/60	Fém.	Dysphagie modérée et otalgie intermittente 3 - 4 mois.	Modérée
PANTAZOPOULOS	1964	63	Masc.	Enrouement depuis 3 mois.	Noisette mamelonnée sessile.

EXAMEN CLINIQUE

COULEUR	LOCALISATION	ADENOPATHIE	Examens oaracliniques
Brune	Face pharyngée Aryténoïde	+	Avec métastases présentes
Brune (2 f.) Achromique (1 f.)	Corde vocale (1 cas) Ventricule (1 cas) Bande ventr. (1 cas	(-) dans les 3 cas	? (-)
Bleu noir	De la bande à l'épiglotte.	+	? (-)
Achromique	Aryténoïde	-	-
Achromique	Hémilarynx	-	-
Achromique	Aryténoïde	-	Tuméfaction sous et retro auriculaire - nature ?
Achromique	Corde vocale Rhino-pharynx	+	Météstases nombreuses.Fosse cérébrale postérieure et pulmonaire.
Leucoplasique	Bord libre et laryn- gé de l'épiglotte.	-	-
Rosée	Fausse corde vocale droite	-	Bon état général. Examen somatique Nal. Examens labor Naux.

suite... SIGNES REVELATEURS ET

AUTEURS	ANNES	AGE	SEXE	Signes révélateurs	Signes physiques
NSAMBA	1966	57	Masc.	Gêne laryngée 12 ans auparavant. Douleur au cou, côté droit.	Volumineuse végétante
VUORI	1966	70	Masc.	Douleur intermittente au cou depuis 4 mois	Volumineuse, ulcérée étendue.
EL SALAN & BARBERY	1966	40 60	Masc. Masc.	Enrouement depuis 8 mois Enrouement depuis 6 mois	Masse petite mamelonnée pédiculée (4 mm) Petite masse sessile mamelonnée (2,5 mm)
NOGUEIRA	1966	50	?	Dysphonie dep.6mois	Lésion ulcérée
SHANON	1970	60	Masc.	Vague gêne laryngée depuis quelques mois	Nodule (3 mm)
BARON	1971	56	Masc.	Dysphonie progressive, baisse de l'état général depuis un an.	Eléments en relief bi-latéraux surtout à D.
Notre cas	1972	47	Masc.	Dysphonie progressive depuis trois mois.	Tumeur végétante étendue.

EXAMEN CLINIQUE

COULEUR	LOCALISATION	ADENOPATHIE	Examens paracliniques
Achromique	Ventricule droit	-	Poumon (-) Foie (-) R.A.S. Recherche de métastase négative.
Rosée	Sinus piriforme droit	-	-
Noirâtre	Corde vocale drte	-	Examens O.R.L. Nal-Rx Nales Recherche de tumeur primitive (-)
Noirâtre	Corde vocale gauche	-	idem
Rosée	Face laryng. Epigl.	+ Supra-claviculaire	?
Gris jaune	Bord libre épiglotte.	-	Poumon - sang - urines = Nales. Recherche de tumeur primitive (-)
Eléments leucoplasiques avec traînées noirâtres endo-laryngées	Diffus - Hémilarynx droit surtout	-	?
Achromiques	Hémilarynx	-	Etat général bon.

	Traitement reçu	Evolution	Survie
HAVENS	Aucun - Abstention pour métastases et lésions étendues.	Inconnue - Probablement très rapide	Inconnue - Probablement (-) d'I an
MOORE & MARTIN (3 cas)	Laryngectomie totale 2 cas : corde vocale bande ventriculaire 1 cas : non noté	Inconnue - rapidement mortelle pour les deux cas opérés.	21 mois 14 mois Inconnue (3ème)
DE JUAN	Laryngectomie totale + curage ménobloc.	Inconnue	Inconnue
CURTISS	Radiothérapie simple sur un diagnostic de carcinome.	Mélastase sous-cutanée 3 ans après à l'épaule permettant le diagnostic rétrospectif. Dysphagie : 6 mois après irradiation. Métastases ganglionnaires cervicales, I$\frac{1}{2}$an après,dont l'examen histologique. Radiothérapie complémentaire puis exérèse d'autres adénopathies dorsales et crurales	4 ans
SHIRO-NARA	Aucun - lésion trop étendue.	Inconnue	Inconnue - probablement (-) d'un an
SHAHEEN	-Exérèse tumeur + -Curage systématique +Radiothérapies	-Métastases oculaires,3 ans après et métastases ganglionnaires irradiées.	6 ans
WELSH	Aucun - Abstention pour extension et métastases.	Inconnue	Inconnue - Probablement (-) d'Ian
HUET	-Exérèse limitée tutumeur + -Téléroentgenthérapie +thérapeutique freinatrice hypophysaire	-Récidive locale sans adénopathie, 6 mois après	Inconnue 1 an ?

	Traitement reçu	Evolution	Survie
PANTAZOPOULOS	Exérèse large, résection fausse corde vocale en entier	Après diagnostic histologique : recherche d'une tumeur primitive négative Rx pulmo.Rx crâne.Ex opht myélogramme : Naux - mélanurie (-) -Examiné tous les 3 mois par la suite -La suite de l'évolution n'est pas notée.	supérieure à 3 ans
NSAMBA	Radiothérapie simple sur diagnostic de carcinome	-Régression rapide -Récidive locale 1 mois $\frac{1}{2}$ après diagnostic rétrospectif sur biopsie de cette récidive. -Laryngectomie totale + curage ganglionnaire droit. -Recherche de tumeur primitive négative.	Inconnue
VUORI	-Ligature carotide externe + -Laryngotomie droite et Exérèse insuffisante	-Récidive locale 2 mois après. -Extension rapide du processus vers hypopha - rynx amygdales. -Métastases pulmonaires en avril. -Nécropsie : métastases à l'oesophage, cou,poumon, coeur, cerveau, foie, surrénales.	Moins d'un an Moins d'un an
EL SALAN & BARBERY	Exérèse simple + Cobalt 6000 r. en 6 semaines Exérèse simple	- Métastases ganglionnaires cervicales côté droit, 3 mois après -Examens cutanés. F.O. foie, muqueuse = Naux. -Métastases multiples par la suite sans récidive locale. -Récidive locale 2 mois après -Adénopathie (-) métastase(-) mélanurie négative -Excision de nouveau + cobalt.	9 mois Inconnue plus de 17 mois

	Traitement reçu	Evolution	Survie
NOGUERIA	-Radiothérapie	-Vers la cachexie et les tastases multiples lymphatiques.	8 mois
SHANON	-Laryngectomie supra-glottique -Cobalthérapie 6000 r.	-Découverte par la suite d'un diabète d'une H.T.A. d'un ulcus duodénal. -Métastases retro-mandibulaires 4 ans $\frac{1}{2}$ après -Mélanurie positive.Examen sanguin et radio pulmonaire négatifs. -Cachexie en 2 mois -Nécropsie : métastases, coeur, pancréas, larynx et peau. Naux.	4 ans $\frac{1}{2}$
BARON	-Laryngectomie	-Ganglion de Kutner droit 6 mois après. Curage ganglionnaire après vérification : Mélanurie négative, scintigraphie hépatique, électro-cardiogramme, radio selle turcique -Antimitotique, 9 mois après dyspnée + récidive.	Inconnue moins d'un an
Notre cas	-Cobalthérapie 7000 rad.	-Régression rapide -Récidive locale 3 mois après -antimitotique -Cachexie et extension loco-régional, mélanurie négative.	1 an

CHAPITRE III : HISTOGENESE - ANATOMO-PATHOLOGIE

I. LE MELANOCYTE.

Les mélanocytes sont des cellules différenciées, situées dans les couches basales de l'épiderme, capables de synthétiser, et elles seules, de la mélanine par opposition aux mélanophores ou mélanophages qui la contiennent sans la synthétiser.

A l'état normal, ces cellules se retrouvent dans l'assise basale de l'épiderme, dans la rétine, la choroïde, les méninges, le derme de la région sacrée. Il est admis que les mélanocytes peuvent se retrouver au niveau des muqueuses aéro-digestives supérieures et génitales de façon éparse.

Histologiquement, le mélanocyte est une cellule de forme étoilée parfois ovoïde, Le corps cellulaire émet des prolongements grêles d'où le terme de cellule dendritique. Ces ramifications peuvent s'étendre jusqu'aux couches les plus superficielles de l'épithélium formant une sorte de réseau-péricellulaire, le cytoplasme est clair et homogène, le noyau est turgescent et très chromatique.

Actuellement, la théorie de MASSON sur la variété de ces cellules est très controversée.

Classiquement, il existait deux types de mélanocytes :
- les "cellules claires" de MASSON, fixées à la basale
- les "cellules de LANGERHANS", éparses dans la couche muqueuse.

Pour cet auteur, le deuxième type correspondait à des mélanocytes en voie de dégénérescence, d'élimination.

Il a été prouvé récemment que ces cellules n'ont pas la même origine que les cellules claires de MASSON. Et, de plus, qu'elles

pouvaient migrer à travers la membrane basale et se multiplier dans l'épiderme (HASHIMOTO et TARNOWSKI). Il s'agirait plutôt de macrophages propres à l'épiderme.

- Le mélanocyte possède deux propriétés essentielles :
- C'est une cellule glandulaire élaborant la mélanine.
- C'est une cellule migratrice surtout lors d'états pathologiques.

II. L'HISTOGENESE.

Elle a donné lieu à plusieurs théories dont trois seulement ont été retenues par GUERRIER. Actuellement ce serait la dernière qui serait admise, celle de MASSON :

I. Théorie mésenchymateuse :

Elle suppose que la mélanocyte est d'origine mésenchymateuse.

Les trois arguments de GOLDBERG ne sont plus valables actuellement, à savoir :

a. L'existence de mélanose des tissus conjonctifs mésenchymateux et périvasculaires, s'expliquent par le fait du transport du pigment mélanique par les cellules réticulo-histiocytaires.

b. L'analogie de structure anatomique, et de propagation entre certains mélanomes et les sarcomes, n'est pas absolue puisque bien souvent, il s'agit d'une structure carcinomateuse que l'on rencontre dans les mélanomes malins.

c. L'existence de tumeurs pigmentées primaires uniquement dans le derme (Noevus bleu).

2. Théorie épithéliale :

ALLEN et SPITZ avancent l'hypothèse que tous les noevi (sauf les bleus) naissent à partir de cellules épidermiques qui se groupent et se soudent en acquérant un pouvoir mélanogénétique par la suite. Les noevi intra-dermiques s'expliquent par la migration du cordon lâche de l'épiderme dans le derme.

3. Théorie neuro-ectodermique de MASSON :

MASSON a conclu à l'origine neuro-ecto-dermique de la cellule noevique après avoir découvert des relations étroites avec les terminaisons sensitives de la peau.

Il existe un rapport net entre mélanocytes et cellules nerveuses :

- Analogie dans la structure histologique et dans les affinités pigmentaires.
- Ressemblances du mélanocyte avec les cellules de RANVIER de l'organe du tact ; cytoplasme clair et homogène et noyau semblable.
- Similitude de certains aspects de noevi intra-dermiques avec les corpuscules de MEISSNER.

Mais les fibres et les mélanocytes ne sont jamais en contact.

Les fibres nerveuses, le long desquelles se développent les corpuscules de MEISSNER donnent naissance à des fibrilles, traversent la membrane basale et se terminent au stratum-corneum ; Mais ces fibrilles n'ont aucun rapport avec les mélanocytes ou leur dendrite. D'autre part, l'organe du tact malgré la ressemblance de ses éléments avec les mélanocytes se trouve au sommet des papilles et jamais au contact des mélanocytes qui, eux, se trouvent sur les côtés des papilles dermiques.

Il semble donc que des deux éléments, organe du tact et mélanocytes aient une même origine neuro-ecto-dermique mais qu'ils se différencient très tôt au cours du développement embryonnaire et s'adaptent morphologiquement et physiologiquement à deux fonctions différentes, tact et pigmentation.

D'après MASSON, également, les mélanocytes de l'épithélium rétinien naissent de la plaque neurale. Les mélanocytes méningés et choroïdiens naissent des crêtes neurales.

Le fait que ces tumeurs prennent parfois l'aspect sarcomateux ou épithéliomateux est un argument en faveur de l'origine neuro-ecto-dermique de leurs constituants.

La crête neurale participe en effet, de l'ectoderme et du neuroderme d'où la plasticité de ses dérivés en conditions pathologiques.

Pour MASSON, le système mélanogénétique dans son ensemble, doué de propriétés glandulaires, mérite d'être rangé près des paraganglions. Il forme ainsi un système endocrinien spécial.

III. LE PIGMENT MELANIQUE.

Les cellules tumorales sont ces cellules formatrices de pigment mélanique, tout comme les mélanocytes normaux. Le plus souvent, la mise en évidence de ce pigment confirme le diagnostic qui aurait pu être hésitant jusque là. Il peut être si abondant qu'un examen macroscopique seul, peut suspecter une telle tumeur.

Mais, les mélanomes peuvent être dépourvus de pigment ou n'en contenir qu'une faible quantité.

Le mélanosome est l'organisme responsable de l'élaboration de ce pigment. Après avoir été assimilé à une mitochondrie au sein du mélanocyte , il est maintenant considéré comme autonome et dynamique. On retrouve, lorsque celui-ci est fonctionnel, la mélanine sous forme de tous petits grains dans le cytoplasme.

Mise en évidence :

La simple mise en évidence de mélanine ne signifie pas qu'il s'agisse d'une zone nécessairement tumorale. La mélanine peut avoir des localisations extra-tumorales. Deux méthodes permettent essentiellement cette mise en évidence :

1. Coloration de discrimination :

Réaction de FONTANA, la plus commune, assez simple, elle permet d'affirmer la présence de mélanine dans les cellules sans préciser davantage s'il s'agit de mélanocytes producteurs ou de mélanophores réservoirs ou transporteurs.

2. Coloration spécifique DOPA de BRUNO-BLOCH.

Elle est plus complète car elle fait la discrémination entre mélanocytes DOPA positif et les cellules de stockage qui n'ont pas de DOPA-oxydase (dites DOPA-négatives).

Mais les mélanocytes ont des périodes d'activité et de repos, ce qui fait que, dans une même tumeur, les cellules peuvent être plus ou moins colorées par cette réaction.

IV. DESTINEES DU PIGMENT MELANIQUE, dans les conditions normales :

Le devenir du pigment mélanique pose encore de nombreux problèmes, surtout le curieux phénomène de transfert du produit de sécrétion d'une cellule dans une autre et aussi la dégradation de ce produit. Des études récentes montrent qu'il existe une unité fonctionnelle, dite "épidermal melanin unit", entre le mélanocyte, collé à la basale, qui envoie ses multiples prolongements dentitriques entre les cellules malphygiennes ou keratinocytes, et ces derniers qui reçoivent les grains de mélanine.

Au sein de cette unité, comme semblent le montrer les récentes expériences de cultures simultanées de deux populations cellulaires, le keratinocyte remplit activement trois fonctions essentielles (PRUMERAS & GAZZOLO).

1. Le Kératinocyte a une action directe sur le nombre et la capacité mélanogène des mélanocytes. A partir d'une certaine multiplication kératinocytaire dans la culture vient, en effet, un moment où les mélanocytes entrent à leur tour en mitose (corroborant ce fait, il existe dans l'ensemble de l'épiderme une répartition régulière des mélanocytes par rapport aux cellules épidermiques qui seraient de un pour quatre à douze selon les régions).

2. Le kératinocyte semble pouvoir librement accepter ou refuser le pigment qui lui est proposé par le dentrite mélanocytaire (Phénomène de membrane).

3. Le kératinocyte, enfin, pourrait, dans certaines conditions, digérer certains grains de mélanine. Ce phénomène qui peut paraître paradoxal, étant donné l'extraordinaire résistance de la mélanine à l'hydrolyse, a été observé dans diverses conditions : Les cultures, in vitro, de kératinocytes d'une race de cobaye à grains de mélanines en volumineux amas montrent que ces grains ont un site intraliposomale et qu'ils sont digérés (PRUMIERAS & GAZZOLO) alors que pour les cultures de kératinocytes de cobaye; à grains pigmentaires disséminés, cette digestion n'a pas lieu.

Ceci semble donc suggérer un partage des responsabilités entre le kératinocyte qui reconnait ce qu'il doit digérer et le mélanocyte d'un type génétique donné qui élabore les grains de mélanine en fonction de ce type.

Une telle organisation, sous la dépendance de facteurs génétiques, éthiques et personnels expliquerait mieux toutes les nuances possibles de couleur de peau. En effet, alors qu'il n'y a pas de différence significative du nombre de mélanocytes par millimètre carré entre un noir et un blanc, dans un territoire donné, les grains de mélanines sont agglomérés chez le blanc et dispersés chez le noir ; d'où digestion accrue chez le blanc.

Dans les cas pathologiques, le devenir de la mélanine parait différent :

1. Soit le pigment imprègne le stroma tumoral, réalisant la mélanose du stroma.
La libération pouvant se faire de deux manières :
- les mélanocytes engorgés dégénèrent et libèrent le pigment.
- les mélanocytes secrètent et excrètent progressivement leur produit.

- soit rapidement :
Mélanocytes achromiques et stroma coloré .

- soit plus lentement :
Mélanocytes et stroma également colorés.

La mélanose extra-tumorale :

Lorsque la mélanine est excrétée dans le stroma, elle est phagocytée par des macrophages (doués de mobilité). Ces cellules qui renferment la mélanine sans l'avoir synthétisée, donc DOPA négatives, sont alors nommées mélanophores.

Ceux-ci peuvent entreposer le pigment dans la zone péri-tumorale ou à distance ; Dans les ganglions lymphatiques ou dans le système réticulo-endothélial. Ils donnent alors aux tissus une teinte noire caractéristique.

Les tissus environnant la tumeur sont les premiers à présenter cette lésion.

Y. GUERRIER l'a observée chez un de ses malades sous forme de coulées sous muqueuses bien délimitées dont la couleur tranchait sur celle de la muqueuse, témoignant de transport de la mélanine par les macrophages.

FOWLS et FLENNING avaient fait la même constatation à propos de mélanome de l'oesophage, où ils avaient trouvé des histiocytes non tumoraux, à l'intérieur de la muqueuse adjacente au pédicule tumoral.

Un cas de mélanome malin du larynx paraît très typique de ce phénomène qui laisse perplexe le chirurgien (comme le dit GUERRIER) sur le devenir de ces coulées noirâtres.

Il s'agit du cas de BARON où, lors de la découverte d'éléments leucoplasiques irréguliers de l'hémilarynx, il avait remarqué des traînées noirâtres sur la face endolaryngée de l'épiglotte des aryténoïdes, sur la face interne des joues : "Toile d'araignée non expliquée" ajouta-t-il.

Le prélèvement sur la face interne de la joue montrait une extrême diffusion de la production de pigment mélanique retrouvé tout le long de la basale et même dans les histiocytes du chorion.

La mélanose ganglionnaire est réalisée à un stade ultérieur lorsqu'il existe une accumulation de pigments à ce niveau. Il ne s'agit pas alors de métastases au niveau de ces adénopathies mais tout simplement de dépôts.

A un stade plus tardif lorsque la quantité de mélanine circulante est encore plus importante, la mélanose tend plus à se généraliser (imprégnation de tout le système réticulo-endothélial.)

L'excrétion urinaire de la mélanine, enfin, reflète le plus souvent la généralisation de la tumeur avec production massive de pigment.

Cette excrétion peut se faire sous deux aspects :

1. Les urines sont foncées dès leur émission et présentent un sédiment brun-noir.

2. Les urines sont claires à l'émission et ne se pigmentent qu'après adjonction d'un oxydant énergique.

La mélanurie ne s'observe pas chez tous les porteurs de mélanome malin.

EPPINGER a montré qu'elle pouvait même être absente chez des sujets porteurs de métastases hépatiques.

La mélanurie n'est, finalement, pas souvent vérifiée.

La recherche de mélanine a été notée cinq fois dans les cas laryngés ; elle n'a été positive qu'une fois. (Dans le cas de SHANON, 4 ans $\frac{1}{2}$ après l'intervention après apparition de métastases). Le malade est décédé deux mois après.

Elle ne présente que peu d'intérêt, son apparition étant péjorative, inconstante et tardive. Mais sa recherche doit être systématique dans les mélanomes malins.

V. MELANINE ET HORMONES.

La fonction secrétrice mélanocytaire est sous la dépendance de deux hormones hypophysaires :

- l' α et la β, Mélanocyt Stimulating Hormon (M.S.H.)

Polyseptides linéaires respectivement de 13 et 22 acides aminés. L'α de M.S.H. étant commune à tous les mammifères. La β M.S.H. différent d'une espèce à l'autre (chez le singe 18 acides aminés).

Il existe des parentés frappantes de la M.S.H. avec l'A.C.T.H. (les 13 acides aminés de l' α M.S.H. sont identiques aux 13 premiers acides aminés de l'A.C.T.H.).

Sécrétion de la M.S.H. :

Elle se formerait au niveau des cellules basophiles du lobe antérieur de l'hypophyse mais la nature de ces cellules est en cours de discussion (1970)

Propriétés physiologiques :

Chez les mammifères la M.S.H. augmente la teneur en mélanine des mélanocytes. Elle stimule donc la pigmentation. Les quantités présentés dans le sang ne sont pas précisées car les méthodes actuelles ne permettent pas de différencier les effets α M.S.H. , β M.S.H. et A.C.T.H.

La M.S.H. aurait comme médiateur chimique l'A.M.P. cyclique et comme antagoniste l'Acétylcholine, la noradréaline et en partie la mélatonine (HADLUY et BAGNERA - 1969).

Régulation de la sécrétion de M.S.H. :

La mise en évidence d'un effet inhibiteur de l'hypothalamus date de 1962 (W. ETKIN).

La destruction de celui-ci diminuerait le stock pituitaire et augmenterait le taux de M.S.H. plasmatique :

Rôle de concentration hypophysaire et de diminution en teneur plasmatique.
Un facteur de stimulation M.R.F. (M.S.H. Releasing Factor) a été purifié par B.S. DHARWALL en 1966, localisé dans la région du noyau paraventriculaire mais aussi dans le lobe postérieur ; la libération de M.R.F. serait inhibée par celle du M.I.F. (M.S.H. Inhibiting Factor).

L'épiphysectomie élève le taux de la M.S.H. hypophysaire en supprimant l'action inhibitrice permanente de la mélatonine sur le M.I.F.

L'effet de la lumière s'exprimerait par l'épiphyse.

Rôle de la thyroïde :

L'hyperpigmentation de l'hyperthyroïde est connue, de même la pâleur du Myxoedémateux.

On suppose que l'élévation du métabolisme basal provoquerait un accroissement de l'oxydation de la tyrosine.

La progesterone et les oestrogènes ont également un pouvoir d'accroissement de la pigmentation.

VI. CONTROLE NERVEUX DE LA MELANOGENESE.

Le système nerveux central aurait une action excitatrice et le système sympathique une action inverse. (l'adrénaline est un antagoniste de la M.S.H. à l'échelon du mélanocyte).
Au total : Le rôle des facteurs endocriniens, dans la genèse des tumeurs mélaniques, reste à préciser mais l'influence hormonale est admise par tous.

VII. ANATOMO - PATHOLOGIE.

1. L'aspect macroscopique n'offre que peu d'intérêt mis à part les formes achromiques au diagnostic difficile.

Ces tumeurs prennent un aspect très variable mais le plus souvent végétant et non ulcéré au niveau du larynx ; une seule fois pédiculée (EL SALAN), deux fois ulcérées (NOGUERIA - VUORI).

2. L'aspect microscopique :

La cellule tumorale mélanique est très polymorphe, de forme polyédrique, ronde, ovoïde ou fusiforme (plus typique).

Sa grande taille est souvent retrouvée. Les noyaux peuvent être ronds, fusiformes ou même chiffonnés, hypertrophiques, excentrés ou non.

Le cytoplasme est caractérisé par la présence de pigment mélanique (inconstant). Il peut apparaître clair et homogène, ou abondant, plus ou moins basophile.

3. Les architectures cellulaires sont très variables et nécessitent un biologiste averti. Cette extraordinaire polymorphisme a été à l'origine des diverses appellations de ce genre de tumeur : mélano-sarcome, mélano-carcinome.

Le pseudo-carcinome est le plus souvent rencontré.

A ces aspects s'ajoutent d'autres descriptions, à cellules rondes indépendantes, des formes cytoblastomateuses simulant un carcinome ou un sarcome indifférencié.

Il faut souligner le polymorphisme d'une tumeur à l'autre mais aussi le fait que deux aspects différents peuvent coexister dans une même tumeur. BINES pense que cette extraordinaire plasticité structurale d'une tumeur est un élément d'orientation du diagnostic surtout dans les formes achromiques.

L'aspect pseudo-sarcomateux :

Certains auteurs refusent de faire rentrer cette variété histologique dans le cadre des mélanomes malins et parlent de pseudo-mélanomes. Pour eux, les mélano-sarcomes seraient développés aux dépens de cellules strictement mésenchymateuses bourrées de pigment. De telles tumeurs n'ont jamais été décrites au niveau du territoire aéro-digestif supérieur d'après GUERRIER.

A partir du fait que l'activité de jonction, que nous verrons plus loin, est un caractère fondamental pour affirmer l'origine primitive des mélanomes malins, il apparaît que cette variété mélano-sarcomateuse développée dans le conjonctif, sous la abasale, serait alors une forme de métastase à ce niveau d'une tumeur primitive à distance ; la tumeur étant développée à partir de mélanophores (macrophages dérivés du système réticulo-endothélial) et non pas des mélanocytes ; avec épithélium sus-jacent intact ou métaplasique mais sans rupture ni lésion tumorale ; Ou, alors, à partir de mélanocytes tumoraux ayant émigré par voie lymphatique, ou sanguine, à ce niveau.

Dans cette variété, la muqueuse est normale ou métaplasique : ces de CHAMBERLAIN (mélanome malin secondaire) où les couches de cellules néoplasiques étaient recouvertes partiellement d'épithélium intact avec parfois hyperplasie et réaction monocytaire juste en-dessous de l'épithélium (ce fait est important dans le déterminisme de l'origine primitive).

Le chorion est envahi par des cellules tumorales géantes, irrégulières, plus ou moins pigmentées.

Les cellules sont groupées en faisceaux ou tourbillons ; il n'y a pas de cloison de réticuline. Parfois une importante infiltration inflammatoire complète le tableau (CHAMBERLAIN)

L'aspect pseudo-épithéliomateux ou carcinomateux :

Les cellules sont de forme variable : polyédriques, rondes, ovoïdes ou fusiformes, mais groupées en thèques : volumineuses, en amas, en cordons, en nappes larges et compactes, en bulbes d'oignon (sans jamais tendance à la kératinisation).

Ces cordons ont une charpente conjonctive qui contient les vaisseaux et qui délimitent des plages cellulaires plus ou moins étendues. A la périphérie existe une importante réaction inflammatoire avec de nombreuses formations vasculaires et débris cellulaires.

Les aspects plus rares :

Le type sarcomateux à cellules rondes groupées en volumineuses alvéoles séparées par des cloisons fibro-vasculaires à cytoplasme abondant et basophile peut simuler un réticulo-sarcome ou un myélome plasmocytaire.

L'importance de la vascularisation a permis de décrire des formes endocrines.

Des formes cytoblastomateuses avec cellules en losange ou en raquette suffisamment volumineuses avec des noyaux ovoïdes renfermant peu de pigment, peuvent simuler un carcinome ou un sarcome indifférencié.

Dans ce cas, le diagnostic de variété apparaît très difficile.

Le stroma des tumeurs est très variable, lui aussi, même au sein d'une lésion unique.

Dans les cas typiques, il est coloré, non seulement par les mélanocytes mais surtout par les mélanophores responsables de la mélanose intra-tumorale.

La richesse en capillaires et lymphatiques est un caractère essentiel des mélanomes malins ce qui permet, le plus souvent, l'évolution rapide par métastases et généralisation (cas de

SHANON où les cellules tumorales ont été retrouvées dans les vaisseaux sanguins voisins alors que la tumeur était très limitée).

4. Les mélanomes achromiques méritent une mention particulière car il apparaît qu'ils ne sont pas rares. La charge pigmentaire est très souvent variable au niveau de ces tumeurs. Certaines, même, n'ont aucun pigment après les diverses réactions de dépistage pigmentaire. D'autres sont faiblement positives.

Le diagnostic de ces formes est donc très difficile , aucune explication satisfaisante n'a été trouvée sur le problème de ces variétés achromiques.

Il paraît probable que ce soit la synthèse mélanique qui soit perturbée au niveau nucléaire de façon variable soit hyperproduction soit perte de la fonction secrétrice.

Mais l'activité fonctionnelle mélanocyte-kératinocyte doit avoir aussi son rôle. La première hypothèse serait la rupture de l'interaction régulatrice de l'activité, le mélanocyte continuant à secréter ; le produit étant alors uniquement évacué par macrophagie -(rôle des mélanophores) responsables des tumeurs fortement colorées avec ou sans mélanose péri-tumorale.

Soit l'activité fonctionnelle persiste avec fonction de "digestion" conservée et même accroissement de cette activité d'où la possibilité de mélanome faiblement pigmenté sans macrophagie tumorale.

Quant aux mélanocytes DOPA négatifs ou fontana négatifs, occupant toute la tumeur, ils ont perdu totalement leur capacité sécrétrice.

Le cas de BARON paraît, tout de même, très particulier et s'explique difficilement. La coexistence de plages leucoplasiques recouvrant la tumeur sécrétante noire avec mélanose, n'avait pas encore été notée.

L'auteur avait soulevé deux hypothèses :
- La leucoplasie était-elle une simple dysplasie à côté d'une prolifération tumorale ou alors une prolifération tumorale authentique pré-épithéliomateuse ?

La relation paraît certaine entre les deux.

La possibilité d'une tumeur achromique (à fonction kératinocytaire conservée) coexistant avec une tumeur hyperproductive paraît difficile à admettre. Le clone cellulaire tumoral de départ n'ayant qu'une seule possibilité de dégénérescence.

Comme toutes les localisations O.R.L., une tumeur pigmentée peut donner des métastases achromiques, et inversement, une tumeur achromique peut donner des métastases pigmentées.

Ces phénomènes restent encore à expliquer.

Ces formes relativement nombreuses, sont, le plus souvent, étiquetées par l'anatomo-pathologiste "Carcinome indifférencié" ou "pseudo-carcinome".

Certains critères de ces formes orientent le diagnostic :

Le polymorphisme cellulaire surtout aux grosses cellules fusiformes claires. L'organisation structurale est très variable, en groupe, en faisceau ou nappe, serrées ou plus lâches.

Pronostic selon les caractères histologiques : quelque soit la forme histologique, le pronostic est mauvais. Il apparaît, d'après ANCLA sur une étude des mélanomes malins en O.R.L., qu'aucun de ces facteurs n'a une valeur absolue.

La profondeur de la lésion, son étendue locale ont déjà été notées.

L'ulcération est moins souvent notée parmi les mélanomes malins laryngés. Seuls les malades de NOGUERIA et VUORI étaient porteurs de lésions ulcérées. La pigmentation ne présente aucun intérêt du point de vue pronostic.

L'inflammation du stroma et les anomalies cellulaires sont presque toujours retrouvées et constantes à un degré plus ou moins marqué dans toutes les tumeurs mélaniques.

L'activité mitotique constituerait un argument pronostic histologiquement valable (ANCLA - LEROUX - ROBERT).

Elle consiste à compter dans dix champs microscopiques à un agrandissement de X 400, le nombre de mitoses afin de faire une moyenne par champs.

Dans les survies inférieures à deux ans le nombre des mitoses est généralement supérieur ou égal à un par champ. Les survies supérieures à deux ans présentent un chiffre de mitoses inférieur à un par champ. Ce comptage témoignerait de l'évolution de la tumeur qui semble passer par des stades évolutifs successifs.

L'activité mitotique n'a pas été notée, dans aucun cas, sur les examens histologiques des mélanomes malins laryngés. Toutefois, dans quelques cas, de fréquentes mitoses furent notées (notre cas, décédé en un an ; VUORI, décédé en un an).

Les preuves histologiques de l'origine primitive des mélanomes malins :

ALLEN et SPITZ ont insisté les premiers à propos de mélanomes cutanés, sur les modifications du noevus dit de jonction (Jonctional Noevus).

Ces auteurs affirment, et ils semble qu'aujourd'hui tous les auteurs soient d'accord, que toute activation de ce noevus serait prélude à un mélanome malin. Le même processus peut se produire au niveau des épithéliums malphighiens ou cylindriques des voies aéro-digestives supérieures.

Il s'agit de la transformation néoplasique propre du revêtement muqueux ou épidermique qui surmonte la prolifération mélanique.

Cette activité de jonction paraît donc fondamentalement différente de l'envahissement passif du revêtement par une tumeur en voie d'ulcération. ANCLA et COL. ont retrouvé une activité de jonction dans douze cas sur dix-huit ; Dans les six autres cas l'étendue de l'ulcération était telle qu'il leur était impossible d'affirmer sa présence.

Mais, il ne semble pas exactement qu'il s'agisse d'une transformation mélanique directe des cellules épidermiques mais plutôt, comme le décrit NOGUERA, une forme de collision caractéristique entre les thèques néoplasiques formées au-dessus de la basale, du côté muqueux, (les mélanocytes sont fixés au niveau de la basale) avec la ligne dermo-épidermique, qui mène à la rupture de cette basale, et envahissent sous-jacent avec structure caractéristique.

Cette activité de jonction a été notée trois fois dans les dix-neuf cas de mélanomes malins laryngés (CURTISS, NOGUERA et BARON).

L'activité de jonction est un élément important dans la distinction mélanome primitif et secondaire, mais il n'est pas absolu. Dans tous les cas publiés comme primitifs depuis une dizaine d'années sept auteurs n'ont pas noté la présence d'activité jonctionnelle.

NSAMBA, toutefois remarque que lors de la récidive de la lésion après exérèse chez un de ses malades, l'épithélium était intact, ce qui laissait planer le doute de localisation primitive ou secondaire. C'est le réexamen de la première lame histologique (carcinome peu différencié) qui permit d'affirmer la rupture de la basale et la nature primitive de la tumeur.

Le cas de PANTAZOPOULOS peut paraître également critiquable car il est spécifié sur le compte-rendu histologique de la pièce opératoire que l'épithélium sus-jacent ne semblait pas touché,

avec activité de jonction négative donc.

Cette négativité ne permet pas d'exclure le diagnostic mais la positivité permet de l'affirmer.

-:-

CHAPITRE IV : DIAGNOSTIC

Il convient d'emblée de distinguer le diagnostic de mélanome malin et le diagnostic de mélanome malin primitif qui suit et qui ne parait pas évident, partageant encore les auteurs sur ses critères.

Le diagnostic de cette variété tumorale est de difficulté variable. La clinique permet parfois de l'évoquer devant la coloration caractéristique, mais, l'histologie, uniquement, peut l'affirmer. Les formes achromiques (blanchâtres - rosées), relativement nombreuses, (11 sur 19) sont les plus difficiles à déceler et les plus sujet à erreur histologique (3 cas de mélanomes malins sur les 19 avaient été l'objet d'erreurs histologiques. Ce qui laisse supposer le nombre de cas achromiques classés différemment.

Bien souvent, on fait le diagnostic des tumeurs malignes mais on pense à un épithélioma ou carcinome.

Dans la série de LEROUX & ROBERT, sur les mélanomes O.R.L., le diagnostic clinique a été fait quatre fois sur vingt. Le diagnostic clinique, dans les cas laryngés, a pu être évoqué dans huit cas pigmentés sur 19. (HAVENS, tumeur brune avec métastases en plus ; DE JUAN, bleu noire ; MOORE & MARTIN, deux brunes ; SHANON, gris jaune ; BARON, lésion achromique leucoplastique mais avec mélanose péri-tumorale très importante ; EL BARBERY, deux cas noirâtres typiques).

C'est généralement l'examen histologique de la biopsie ou de la pièce d'exérèse qui donne le diagnostic mais pas toujours d'emblée.

Plus important, apparaît le diagnostic des formes achromiques : 11 cas.

Dans les cas de WELSH et de SHIRO-NARA, l'étude des lésions et la présence de métastases chez le malade de ce dernier a permis le diagnostic histologique assez rapidement ; Dans les cas de SHAHEEN, de MOORE & MARTIN, qui n'est pas explicite, et de HUET, c'est l'histologie de la pièce opératoire qui a permis d'affirmer la nature tumorale.

La biopsie a permis le diagnostic d'emblée dans deux cas (NOGUERA et le nôtre) sur onze. Dans trois cas, la biopsie a permis une erreur de diagnostic (CURTISS, VUORI, NSAMBA).

Dans les six autres cas de mélanomes malins achromiques c'est l'examen de la pièce d'éxérèse entière qui a entraîné un diagnostic exact.

Dans les trois cas d'erreurs histologiques, le diagnostic initial était celui de carcinome indifférencié, carcinome rosé peu différencié (2 fois).

Dans un cas le diagnostic a été porté rétrospectivement sur la pièce opératoire, dans un autre cas sur une récidive locale un mois et demi après, et dans l'autre cas, sur une métastase à distance sous-cutanée trois ans après (CURTISS).

Il ressort que la biopsie, surtout si elle révèle une forme anaplasique carcinomateuse ou épithéliomateuse atypique, n'est pas suffisante au diagnostic et que l'éxérèse devrait permettre un examen soigneux de la lame avec, systématiquement, dans ce cas, les techniques d'imprégnation argentique de FONTANA et BLOCH.

C'est alors à l'histologiste de penser au diagnostic pour s'orienter dans cette direction lorsqu'il se trouve devant une forme atypique.

Il est à remarquer que le diagnostic n'a pas été fait une

seule fois sur l'étude histologique d'adénopathie qui ne sont presque jamais révélatrices et pas souvent présentes au premier examen (4 cas).

Quant à affirmer qu'il s'agisse bien de mélanomes malins primitifs ou secondaires, rien n'est encore bien déterminé. Certains, comme NOGUERIA , se basent uniquement sur l'existence de l'activité de jonction et critiquent l'attitude qui consiste à affirmer l'origine primitive sur de simples critères cliniques ; Mais il est remarquable que ce sont souvent ces caractères qui sont retenus.

Dans plusieurs cas, l'examen clinique et la recherche de lésion primitive n'est pas précisée mais le diagnostic d'origine primitive a été établi sur une chronologie de faits.

SHAHEEN, par exemple, où la lésion oculaire est apparue après la localisation laryngée.

VUORI Insiste aussi sur l'interrogatoire qui doit rechercher d'une manière très précise tout antécédent chirurgical ou autre, même minime.

Les recherches cliniques et para-cliniques de tumeurs primitives ont été notées dans six cas :

- SHANON (examens pulmonaires, sang, urines : normaux) recherche de lésion primitive, négative.
- NSAMBA (recherche de métastases pour un carcinome tout d'abord, puis, après correction du diagnostic sur une récidive, recherche de mélanome malin primitif qui a été aussi négative). La présence de quelques noevi bénins a même permis l'éxérèse et l'examen histologique de l'un d'entre eux qui était normal.
- PANTAZOPOULOS (tous les examens pratiqués étaient normaux)
- EL SALAN & BARBERY (2 cas, où il est bien spécifié d'emblée l'absence de lésion primitive).
- Et notre cas.

Dans les cas de NOGUERIA et BARON, l'origine primitive est basée sur la notion d'activité de jonction (uniquement pour NOGUERIA).

Sur les critères histologiques, cliniques et para-cliniques pour BARON : activité de jonction positive, mélanurie négative, scintigraphie hépatique, E.C.G., radiographie de la selle turcique : normaux.

En conclusion, la démarche diagnostique des mélanomes malins primitifs doit être fait dans un certain ordre :

- Toute lésion colorée, même légèrement doit pouvoir évoquer le diagnostic.

- Devant les formes achromiques, c'est l'anatomo-pathologiste qui doit penser à suspecter un mélanome malin devant une néoplasie pseudo-carcinomateuse ou pseudosarcomateuse, ou devant toute forme hautement anaplasique ou indifférenciée. Dans ce cas le diagnostic doit être porté sur les caractères essentiels cytologiques et architecturaux de la tumeur : cellules claires, volumineuses, polyédriques, fusiformes ou rondes avec polymorphisme important (retrouvé dans tous les cas), groupés en thèques, alvéoles, en faisceaux ou tubuliformes avec des atypies nucléaires variables (fusiformes, chiffonnées) ; Que la tumeur soit pigmentée ou non, les réactions de FONTANA et BLOCH devraient être pratiquées systématiquement dès le premier examen histologique, en cas de doute, devant de telles formes histologiques ce qui éviterait un retard de diagnostic ou une erreur.

A partir de l'instant où le diagnostic positif de mélanome malin est affirmé, soit par biopsie ou sur la pièce entière après ablation, il importe de rechercher une lésion primitive ou des métastases.

La lésion primitive sera recherchée par un interrogatoire, tout d'abord, en insistant sur la possibilité d'existence antérieure (même de plusieurs années), d'une lésion, même mineure,

ayant été excisée d'une manière rapide sans examen anatomo-pathologique (CHAMBERLAIN, 1966, relate le cas de son malade qui avait présenté un nodule noirâtre assez volumineux cautérisé puis irradié sans compte-rendu histologique. Ce malade fut revu 14 ans plus tard pour un mélanome laryngé évidemment métastasique.

Après cet interrogatoire, un examen cutané soigneux recherchera toute anomalie épithéliale. Avec, si besoin est, en cas de doute, ablation large et complète (jamais partielle) d'un noevus et examen histologique (cas de NSAMBA). Examen de toutes les muqueuses aéro-digestives supérieures mais aussi ano-génitales.

Le dépistage d'adénopathie est systématique, surtout dans les territoires laryngés, mais bien souvent négatif ; La découverte d'une adénopathie pose déjà le problème des métastases.

Un examen neurologique sera pratiqué également de manière complète.

Actuellement, dans le bilan de ces mélanomes malins certains examens sont systématiques :

- Radiographie pulmonaire à la recherche de métastases (une seule fois positive dans le cas de VOORI, après une récidive).
- Scintigraphie hépatique.
- Radiographie de la selle turcique.
- Examen ophtalmologique détaillé
- Un électro-cardiogramme.
- La recherche de la mélanurie n'offre que peu d'intérêt car tardive et même inconstante.

La négativation de tous ces ewamens cliniques et para-cliniques et l'examen histologique permet ainsi d'affirmer la tumeur mélanique et également son origine primitive pour laquelle n'anatomo-pathologiste devrait particulièrement insister sur les rapports épithélium-chorion, et détailler l'activité de jonction lorsqu'elle existe.

L'absence de cette dernière peut poser le problème de l'existence primitive malgré la négativation des autres examens. Cas de PANTAZOPOULOS, où l'épithélium sus-jacent était intact ce qui prouverait que le développement tumoral était sous basal alors que pour affirmer l'origine primitive, il faut un développement à début épithélial avec ou non effraction de la membrane basale.

Le diagnostic des tumeurs primitives reste donc très difficile malgré les critères établis.

CHAPITRE V : LE TRAITEMENT

Les avis, à ce sujet, sont très partagés.

De nombreuses méthodes thérapeutiques ont été proposées et le plus souvent les résultats ont été décevants.

La diversité des aspects histologiques et macroscopiques sont à l'origine de la diversité des traitements si bien que les indications varient avec les auteurs.

On a l'impression, en voyant les différents traitements et leurs résultats, que les décisions d'intervention ne sont pas prises d'après des critères bien établis. C'est un diagnostic qui prend presque toujours au dépourvu.

Il n'est pas aisé de codifier ce traitement du fait de l'évolution capricieuse et des aspects très différents rencontrés.

1. LES METHODES DE TRAITEMENT.

Faut-il, tout d'abord, traiter ces tumeurs ?

Beaucoup pensent qu'étant donné l'issue fatale en quelques mois, quoi qu'on fasse, il est préférable de ne pas y toucher. Certains pensent même que l'agression thérapeutique (surtout la chirurgie) est un facteur de dissémination (LEROUX & ROBERT). Mais il apparaît bien difficile de ne rien faire ! De plus, certains traitements ont tout de même été bénéfiques.

a. La chirurgie :

La chirurgie peut se défendre, dans certains cas ; Lorsque la lésion primaire est relativement limitée et qu'il existe la possibilité de la circonscrire entièrement sans morcellement et

lorsqu'il n'y a pas d'adénopathie (ou une seule mobile peu volumineuse, au maximum).

Le traitement chirurgical dans les mélanomes malins cutanés donnent les meilleurs résultats avec 40% de survie à cinq ans ; Mais il n'en est pas de même pour les mélanomes malins laryngés, bien qu'il paraisse efficace dans quelques cas.

Tous les auteurs précisent que la chirurgie devra être large et passer très au-delà des lésions.

La méthode de choix paraîtrait être l'électro-chirurgie, bien que pour certains, l'exérèse au bistouri ordinaire ne paraît pas être grevée de plus de dangers que les autres méthodes. La chirurgie au bistouri simple ou au thermocautère est contre - indiquée, en raison du disque de diffusion à distance pour d'autres.

L'exérèse large au bistouri électrique est indiscutablement la plus efficace, en supprimant le risque d'essainage.

D'après GUERRIER, c'est la technique qui a permis d'obtenir les plus longues survies, HUET et ses Collaborateurs signalent des stabilisations et même des regressions de lésions métastasiques viscérales à la suite de l'électro-coagulation de la lésion primitive.

Cependant l'électro-chirurgie n'a pas toujours permis des stabilisations et les risques de récidives locales ou de métastases ne sont pas supprimés (surtout dans les localisations laryngées, au diagnostic plus tardif).

Mais elle semble tout de même trouver sa meilleure indication dans les formes localisées.

La chirurgie, seule, a été pratiquée dans sept cas :

- DE JUAN, laryngectomie totale plus curage ménobloc.

- MOORE & MARTIN, deux laryngectomies totales.

Ces trois cas présentaient des tumeurs volumineuses, la survie a probablement été courte pour le malade de DE JUAN ; Les deux autres sont décédés après 21 et 24 mois.

- BARON, laryngectomie totale mais récidive 9 mois après.

- VUORI, ligature de la carotide externe et laryngotomie simple avec exérèse insuffisante de la tumeur (la mort est survenue avant un an).

- EL SALAN, un cas d'exérèse simple de la tumeur avec récidive au bout de deux mois.

- PANTAZOPOULOS, exérèse large et résection de la fausse corde vocale ; Survie de trois ans.

Seuls les malades de MOORE & MARTIN, et PANTZOPOULOS ont dépassé le cap de la première année (3 pour 7 malades).

Il s'agissait dans cinq cas de tumeur étendue ou volumineuse; Les deux autres cas, les malades de EL SALAN et PANTAZOPOULOS, présentaient une tumeur limitée et petite, mais celui de EL SALAN n'a subi qu'une exérèse simple insuffisante, alors que celui de PANTAZOPOULOS a subi une exérèse large.

b. La radiothérapie :

L'opinion selon laquelle les mélanomes malins du domaine O.R.L., tout comme les mélanomes malins cutanés, sont peu radiosensibles, est souvent notée par les auteurs mais il est à remarquer que la plupart de ceux-ci utilisent tout de même ce moyen thérapeutique.

FRANCK et ADAM considèrent que 2,5% seulement des mélanomes malins pigmentés sont sensibles et GUERRIER signale que cette radiosensibilité est nulle pour les formes achromiques, fait très important si l'on remarque que parmi les onze cas achromiques

laryngés cinq ont été irradiés, soit comme seul traitement, soit comme complément de la chirurgie et NSAMBA note même la regression rapide sous radiothérapie, tout comme dans notre cas (mais avec récidive quelques mois plus tard).

Cette notion d'inefficacité, comme le fait remarquer HUET, Serait à revoir. D'après de récents travaux, le mélanome malin serait une affection évoluant par poussées où il pourrait être radiosensible et des périodes de stabilisation où il serait radiorésistant (entretien de BICHAT, 1968).

On a pu ainsi préconiser une radiothérapie post-opératoire plus étalée que normalement pour augmenter les chances de surprendre la tumeur en phase de radio-sensibilité (ce qui pourrait peut-être expliquer la rapide regression dans les cas de NSAMBA et le nôtre.

Pour NSAMBA, quelques réponses ont pu être notées dans 3 - 4% des cas (d'après WELSH & WELSH) et cet auteur réserverait plutôt, comme beaucoup d'auteurs, la radiothérapie aux cas déjà étendus, inopérables avec ou sans métastases, ou comme complément de la chirurgie.

Des essais de sensibilisation à la radiothérapie ont été tentés par GILBERT et CHASSEUIL (1953) par la colchicine ; un cas de regression de métastases cutanées a été noté après six séries de 15 injections intra-veineuses de 3 mg de Colchicine séparées par un repos de 3 mois. BACLESE a essayé une sensibilisation avec l'oesinate de coésium (en injection dans la tumeur avant irradiation). Sur vingt et un malades, douze survécurent après trois ans de rémission locale apparente.

La technique d'irradiation est variable selon les auteurs. Certains comme SUDAKA préconisent une dose massive "caustique", tout à la fois pour les cellules cancéreuses et les cellules normales environnantes, en une ou deux séances, permettant d'atteindre une dose de 3000 à 4000 r.

D'autres préconisent des doses plus faibles mais étélées dans le temps (du fait du cycle de radio-sensibilité de ces tumeurs).

MIESCHER préconise, lui, une dose massive mais avant l'intervention chirurgicale : un cas de mélanome malin des voies aéro-digestives supérieures a eu une survie minimale de quatre ans après avoir reçu 800 r. de cobalt 60 avant l'intervention.

LEROUX & ROBERT signalent que la notion de résistance pourrait être révisée par l'utilisation du bétatron, mais ils ne se prononcent pas à ce sujet.

Les radiations ont été utilisées par eux pour les mélanomes malins des muqueuses comme traitement de désespoir dans les cas où la chirurgie était impossible ou comme complément de celle-ci, sur les territoires ganglionnaires et au niveau de la lésion primitive. Ils n'ont eu, à aucun moment, l'impression d'une quelconque efficacité.

Ils ont utilisé une seule fois le cobalt. L'irradiation, d'emblée, par ailleurs, s'est faite sous forme de roentgenthérapie. Les radiations complémentaires ont été, soit, le radium in situ (4 cas), soit la roentgenthérapie transcutanée (5 cas).

Les auteurs précisent qu'ils n'ont pu tirer aucune conclusion de ces traitements ; le résultat a été le même pour la plupart ; la mort en quelques mois, par métastases à distance et par évolution locale pour la moitié de leurs malades. Ce sont surtout les métastases qui influenceraient la rapidité de l'évolution fatale ; Ce qui leur fait souhaiter avoir une chimio-thérapie générale valable.

Résultats dans les mélanomes malins laryngés :

La radiothérapie, seule, a été utilisée quatre fois pour les mélanomes malins laryngés.

Tout d'abord, chez CURTISS, une radiothérapie a été pratiquée sur un diagnostic de carcinome de volume modéré végétante

de l'aryténoïde ; c'est le seul cas qui ait survécu trois ans avec cette méthode, uniquement.

Dix ans plus tard, NOGUERIA utilise cette méthode simple car il existait dans son cas une adénopathie ; L'évolution a été mortelle en huit mois.

NSAMBA, la même année, constate une regression rapide de la tumeur végétante du ventricule droit sous radiothérapie, tout comme dans notre cas. Mais une récidive locale survint un mois et demi après et trois mois plus tard respectivement pour ces deux cas.

La radiothérapie fut complétée uniquement dans le cas de NSAMBA qui pratiqua une laryngectomie totale avec curage ganglionnaire droit lors de l'apparition de la récidive locale. La survie exacte n'est pas connue.

C. La chimiothérapie :

C'est le troisième moyen de traitement de ces tumeurs. Les autres méthodes décrites ci-après sont peu utilisées.

Les avis sur la chimiothérapie, tout comme pour les autres méthodes, sont très partagés. Les premiers traitements par voie générale ont été tentés par RHOADS et GOODMAN en 1946.

En 1953, FARBER, avait obtenu quelques résultats avec le Thiotépa.

Quelques auteurs ont utilisé le Melphalan et ont obtenu quelques cas de regression métastasique ganglionnaire ou pulmonaire de faible durée. NOEBELL a utilisé le E.39 BAYER (de la même série que le Thiotépa) dérivé des éthylène-imines ; il aurait constaté chez un premier malade une nette regression du nombre des cellules tumorales circulantes et chez le second une disparition totale d'une tumeur occupant le sinus frontal et l'orbite sans récidive quatre années après.

Il a utilisé 180 mg de E.39 en intra-veineux, la première semaine. La dose totale a été de 2000 mg (PER OS) pendant trois mois. De plus, le malade avait reçu pendant un an 2000 mg de D.G.428. Cette guérison est assez spectaculaire sous chimiothérapie, mais il s'agit d'un cas exceptionnel.

Il y a une dizaine d'années, un auteur a utilisé la podophylline pour un mélanome malin cutané de la tempe, un an après la lésion était au repos.

Actuellement, MATHE conseille le Méthotrexate à haute dose avec utilisation rapide de l'acide folique, son antidote et signale le aussi que les auteurs américains utilisent l'association Nitroso-urée et Vincristine ainsi que la Diméthyl-Triaseno-imidazol-carboxamide (?) qui leur donneraient 20% de rémission.

La chimiothérapie a été utilisée deux fois, dans les mélanomes malins laryngés.

Par BARON : après laryngectomie avec curage sur adénopathie secondaire. Le malade a reçu chaque semaine : 500 mg d'Endoxan, 50 mg de Méthotrexate, 5 mg de VELBE et Natulan ; Au total, 8,5g d'Endoxan, 1,020 g de Méthotrexate et 60 mg de Velbé avec six scarifications par B.C.G. jusqu'en novembre 1971.

Le malade présenta une récidive deux mois plus tard.

Dans notre cas le malade a reçu :

- Velbé 10 mq
- Thiotépa IO mq
- Rufocromomycine 100 gammas
- Cerubidine 20 mg
- Thio-colciran 10 mg
- 1 fois par semaine dans la tubulure d'une perfusion, pendant 6 semaines.
- puis Bléomycine 15 mg au début, puis en augmentant de 15 mg à chaque injection (2 injections par semaine)

Le malade a reçu environ 330 mg. au total.

Ces traitements chimiothérapiques ne semblent avoir eu aucune influence sur l'évolution rapide des lésions.

Les autres moyens de traitements des mélanomes malins dans le domaine O.R.L. n'ont presque jamais été utilisés pour les localisations laryngées :

d. La Curiethérapie :

MOORE et MARTIN ont utilisé cette méthode pour les mélanomes malins de la cavité buccale et pensent avoir obtenu de bons résultats.

La radiumthérapie a été utilisée aussi dans deux cas de mélanomes malins des cavités ethnoïdales ; la survie a été inférieure à un an. Dans un cas localisé au sinus maxillaire (qui survécut 4 ans), dans un cas de mélanome de la cloison et de l'oreillé (regression complète).

e. Les traitements à visée anto-hypophysaires :

Ils sont basés sur le fait que le système pigmentaire est sous la dépendance de la M.S.H. issue de l'anté-hypophyse. Cette méthode se propose de freiner la sécrétion de cette hormone afin d'éviter la stimulation tumorale. Il existe trois moyens :

- Des moyens chimiques : HUET a été l'un des premiers en France, en 1961, à utiliser des freinateurs hypophysaires type H. 365 pour un mélanome laryngé ; Après exérèse limitée d'une tumeur du bord libre et de la face laryngée de l'épiglotte et téléroentgenthérapie complémentaire, le malade a présenté une récidive locale six mois après sans adénopathie. La survie n'a pas été notée.

- Des moyens physiothérapiques : La radiothérapie hypophysaire (2200 r. environ) a également été utilisée, soit isolément, soit en association avec les freinateurs hypophysaires.

HUET a obtenu quelques cas de stabilisation spectaculaire des lésions, en particulier, sur les mélanomes malins des tissus

lymphoïdes (amygdales ou adénopathies). La destruction chirurgicale de l'hypophyse a été proposée par certains auteurs. Elle a été pratiquée par introduction dans la selle turcique, par voie transinuso-sphénoïdale de grains d'or radio-actifs ou d'Yttrium.

Dans le cas de mélanome malin extra-nasal, sont utilisées les techniques classiques d'hypophysectomie par voie d'abord nasale, ou sinusienne.

L'association chirurgie-radiothérapie :

Elle s'explique par le fait que la chirurgie seule, même large, de la lésion ne permet pas d'éviter, bien souvent, l'essaimage qui est précoce, semble-t-il, dans ce genre de tumeur. Cette association serait un traitement à visée protectrice contre l'apparition précoce de récidive locale, des diffusions sanguines et des adénopathies. GUERRIER considère que les métastases lymphatiques apparaissent au cours des six premiers mois après le traitement dans 42% des cas, dans le deuxième semestre après le traitement dans 18% des cas, dans la deuxième année dans 27% des cas.

Au total, 60% des adénopathies surviendraient dans la première année ce qui inciterait les auteurs anglo-saxons à pratiquer un curage ménobloc ou un curage systématique de principe.

Adénopathie et récidive dans l'évolution des cas laryngés :

Dans le cas de BARON, l'apparition d'un ganglion de Kutner, sept mois après une laryngectomie, a entraîné un curage ganglionnaire et dans un cas de EL SALAN, une adénopathie est apparue trois mois après l'exérèse simple et radiothérapie, soient deux cas avec adénopathies dans l'année.

Par contre, les récidives locales sont survenues six mois après éxérèse limitée téléroentgenthérapie et freinatrice hypophysaire (HUET) ; Un mois et demi après radiothérapie (NSAMBA); Huit mois après laryngectomie et curage pour adénopathie (BARON); trois mois après éxérèse insuffisante (VUORI) ; Deux mois après exérèse simple (Un cas de EL SALAN) ; Cinq mois après radiothé-

rapie simple (notre cas)

Soit six cas de récidive locale, dans la première année, qui ont suivi rapidement des traitements par radiothérapie simple (2), par exérèse simple ou insuffisante (2), par laryngectomie et curage sur adénopathie secondaire et exérèse limitée avec traitement roentgenthérapie (?). Ce qui montre l'inefficacité de ces moyens utilisés seuls.

Résultats de l'association dans les tumeurs laryngées :

C'est l'association chirurgie large et radiothérapie qui semble offrir le plus de chance de survie.

Le cas de SHAHEEN a subi exérèse, curage et radiothérapie, il a survécu six ans et demi.

Le malade de SHANON a subi une laryngectomie supra-glottique avec cobalthérapie, il a survécu quatre ans et demi.

Dans d'autres cas où cette association a été pratiquée les résultats n'ont pas été satisfaisants : HUET, mais il s'agissait là d'une exérèse "limitée" sur une lésion assez semblable à celle du malade de SHANON. EL SALAN, son malade a subi une exérèse "simple" suivie de cobalthérapie à 6000 r.

Dans ces deux derniers cas, on peut penser que la chirurgie n'a pas été assez large.

Les problèmes ganglionnaires :

L'apparition, au cours de l'évolution d'un mélanome malin, d'une adénopathie aggrave le pronostic.GUERRIER pense qu'il ne faut pas trop se hâter devant une adénopathie qui n'est pas nécessairement métastasique et qui peut simplement être une inflammation réactionnelle, ou le siège d'une mélanose secondaire.

Parmi les dix-neuf cas laryngés primitifs, des adénopathies ont été notées quatre fois lors d'un premier examen : HAVENS, WELSH (avec métastases), DE JUAN (volumineuse lésion), NOGUERIA (lésion minime). Le cas de SHAHEEN paraît particulier car, lors

du premier examen, existait une tuméfaction sous et retro-auriculaire fixée mais le malade a eu une survie exceptionnelle de six ans et demi après exérèse, curage et radiothérapie ; la nature de cette tuméfaction est peu précise.

Certains font un curage ganglionnaire de nécessité dans le cas de mélanome malin O.R.L. : DE JUAN A pratiqué un curage ménobloc avec laryngectomie totale, mais il s'agissait déjà d'une volumineuse tumeur avec adénopathie présente.

Quelques uns interviennent même sur les métastases ganglionnaires :

BARON, en 1971, a pratiqué un curage ganglionnaire après apparition d'un ganglion de Kutner droit ; Mais une récidive locale est apparue trois mois après.
NSAMBA, après laryngectomie totale sur une récidive locale, a pratiqué également un curage systématique ; la survie n'est pas connue.

Le curage ganglionnaire systématique de principe est préconisé par les anglo-saxons du fait de la fréquence des métastases ganglionnaires même après traitement de la tumeur primitive. Le curage évite le risque d'essaimage lymphatique avant que les adénopathies ne soient présentes. Car, même si les aires ganglionnaires sont cliniquement normales, on ne peut les considérer indemnes d'emblée.

Le curage systématique a été pratiqué une seule fois par SHAHEEN avec association des autres thérapeutiques, VUORI pense que le traitement de choix est la laryngectomie avec curage systématique.

NSAMBA, de même, en 1966, préconise le curage ménobloc du côté de la tumeur avec laryngectomie d'emblée, s'il n'existe pas de métastase ; la présence de celle-ci étant un obstacle à la chirurgie et une indication de la radiothérapie.

SHANON, pour une tumeur épiglottique, a pratiqué une laryngectomie supra-glottique ce qui correspond, pour lui, à l'idée d'excision large de la tumeur. Les traitements envisagés, pour son malade, avaient été la laryngectomie avec curage ganglionnaire ou la laryngotomie laryngée. La présence de cellules tumorales dans les vaisseaux sanguins voisins leur fit pratiquer une cobalthérapie de 6000 r. en complément.

Au total, le curage systématique ou ménobloc associé à une chirurgie large paraîtrait logique en l'absence d'adénopathies et de métastases.

L'indication, dans le cas où les adénopathies sont présentes ou lorsqu'elles apparaissent secondairement ne parait pas aussi justifié.

ETUDE SYNTHETIQUE - PRONOSTIC - TRAITEMENT.

Dans le meilleur cas de survie (6 ans) SHAHEEN , le malade présentait des troubles fonctionnels récents (7 semaines). La tumeur était modérée, localisée à l'arynténoïde. Il n'existait pas d'adénopathie mais une tuméfaction sous et retro-auriculaire fixée, peu détaillée.

Le traitement complet a associé exérèse large de la tumeur avec curage ganglionnaire et radiothérapie ; Une lésion oculaire est apparue trois ans après.

Le malade de PANTAZOPOULOS présentait un enrouement depuis trois mois ; la lésion était limitée à la fausse corde vocale droite, de la taille d'une noisette; l'exérèse, seule, large, a permis une survie de trois ans.

Les plus mauvais cas ont été ceux de HAVENS, WELSH, SHIRONARA qui présentaient des lésions trop étendues avec adénopathies et qui n'ont reçu aucun traitement curatif.

Notre cas, et celui de NOGUERIA, qui n'ont reçu qu'un traitement par radiothérapie avec survie inférieure à un an.

Les malades de VUORI et BARON présentaient des lésions étendues, ils ont subi un traitement chirurgical qui n'a pas évité la récidive et l'extension progressive.

Dans les cas de EL SALAN, l'exérèse simple tumorale n'a pas permis de survie supérieure à 17 mois.

En conclusion, il semblerait que le meilleur traitement, dans les meilleurs cas (lésion minime, limitée, sans adénopathie, à localisation endolaryngée ou à l'épiglotte) soient l'association chirurgie-curage ganglionnaire avec radiothérapie en champ large, et étalé dans le temps.

La laryngectomie totale serait la seule méthode acceptable pour la localisation endolaryngée, même minime (les localisations des sinus piriformes ou de l'hémilarynx étant de plus mauvais pronostic).

Dans le cas de lésion étalée à l'hémilarynx ou en cas de localisation latérale (sinus ou paroi pharyngée), la radiothérapie pré-opératoire semblerait utile dans le cas où la tumeur regresserait rapidement et serait suivie d'une chirurgie large avec curage systématique.

CONCLUSIONS

Le mélanome malin primitif du larynx est une affection rare. 19 cas ont été retrouvés dans la littérature.

L'intérêt de ces tumeurs est dû à la difficulté de son diagnostic - à son mauvais pronostic même dans les cas les plus favorables et à son traitement non codifié.

L'existence de telles tumeurs au niveau des voies aéro-digestives supérieures est à l'heure actuelle admise par tous.

DEFINITION :

Le mélanome malin se définit comme une tumeur maligne particulière développée aux dépens de cellules hautement spécialisées dans l'élaboration de pigment mélanique :les mélanocytes. Cellules que l'on retrouve en petit nombre au niveau de la basale des muqueuses aéro-digestives supérieures.

LA TERMINOLOGIE :

Elle a été longue à s'établir de manière définitive. Les premiers cas qui ont été décrits sur les momies Incas (UERTEGUA) puis par les greco-latins. Ce n'est qu'au XIXème siècle que le terme de mélanome malin fut employé. Ces tumeurs, du fait de leur analogie structurale avec les carcinomes et les sarcomes furent appelées souvent (et actuellement encore) "mélano-carcinome" ou mélano-sarcome". Le terme de mélanome malin est celui qui convient le mieux car n'anticipant pas sur les différentes variétés structurales de ces tumeurs ainsi regroupées en une entité-clinique définitive.

HISTORIQUE DU MELANOME MALIN :

Les premières publications apparurent il y a une trentaine d'années. Depuis 1941, dix-neuf cas de mélanome malin primitif du larynx furent ainsi décrits de manière sporadique, mais de plus en plus fréquente - Cela semble dû à une meilleure connaissance de cette affection et à l'intérêt qu'elle suscite.

De nombreux cas de mélanome malin secondaire au niveau du larynx ont été publiés et la distinction entre mélanome malin primitif et mélanome malin secondaire n'est pas toujours facile, ce qui explique les classifications parfois différentes des auteurs.

MELANOME MALIN PRIMITIF ET SECONDAIRE

Les preuves de l'origine primitive reposent sur des arguments cliniques (d'élimination surtout) et des arguments histologiques plus positifs au nombre de trois : l'aspect structural histologique - le pigment mélanique et la notion d'activité de jonction (pathognomonique d'après ALLEN).

FREQUENCE.

Cette fréquence est différemment appréciée par les auteurs - quoi qu'il en soit, c'est une affection très rare.

La fréquence par rapport à l'ensemble des cancers est très minime. (le mélanome malin primitif du larynx représente I,6% des localisations primitives O.R.L. et celles-ci ne représentent que 1,5% par rapport à l'ensemble des autres cancers).

Les mélanomes malins primitifs O.R.L. ne représentent que 3 à 5% des mélanomes malins en général.

Les mélanomes malins primitifs du larynx représentent par rapport aux localisations O.R.L. 1,6% GUERRIER - 1,2% BUCHOLZ - 5% CATLIN.

L'AGE - LE SEXE - LA RACE

L'âge est situé surtout entre 50 et 60 ans : I4 cas sur 19. Les âges extrêmes étant 40, 41, 47 ans et 63, 70, 72 ans.

Le sexe : dans les cas publiés, 3 malades seulement étaient de sexe féminin - 1 cas n'est pas spécifié - c'est une affection qui touche surtout le sexe masculin : 15 cas sur 19.

La race : il semble que ce soit surtout la race blanche qui soit la plus touchée (mais 4 cas ne sont pas précisés).

ETUDE ANATOMO-CLINIQUE

Les signes révélateurs du mélanome malin primitif du larynx sont banaux :

- Dans plus de 90% des cas, il s'agit d'une dysphonie progressive souvent réduite à un enrouement inférieur à 1 an.

- 2 cas ont été révélés par des douleurs au niveau du larynx, 2 autres par une dysphagie (2 cas épiglottiques).

- Les signes d'accompagnement sont peu importants : otalgie (1 fois), irritation pharyngée (2 fois), légère dyspnée (1 fois).

- Quant à l'altération de l'état général, elle n'a été retrouvée que deux fois.

- Les adénopathies cervicales sont rarement révélatrices dans les cancers laryngés. Par contre, elles ont été retrouvées dans 4 cas lors du premier examen. Lorsqu'elles étaient présentes, elles étaient accompagnées de métastases viscérales dans deux cas.

L'EXAMEN CLINIQUE.

Il permet parfois d'évoquer le diagnostic (8 cas), devant la coloration caractéristique mais celle-ci manque souvent (11 cas). Ce qui fait qu'un certain nombre de cas achromiques,doivent

être étiquetés de manières différentes (pseudo-carcinome ou pseudo-sarcome) faute de penser au mélanome malin.

L'aspect macroscopique n'a rien de particulier. Le volume est très variable, prenant tout l'hémilarynx ou limité à un simple nodule de 2 millimètres.

L'aspect est souvent végétant ou mamelonné. L'ulcération n'a été retrouvée que dans 2 cas seulement.

L'aspect friable et saignant au contact n'a pas particulièrement été noté.

La localisation est plus fréquente aux cordes vocales et à l'épiglotte (presque la moitié des cas : 9 sur 19)
ventricules : 2 cas - arythénoïde : 3 cas
hémilarynx : 3 cas - sinus piriforme : 1 cas

EVOLUTION - EXAMENS PARACLINIQUES

Les traitements très diversifiés n'ont pas permis de longues survies. 4 malades présentèrent une survie comprise entre 2 ans et 6 ans : CURTISS : 4 ans
SHAHEEN : 6 ans
PANTAZOPOULOS : sup. à 3 ans
SHANON : 4 ans $\frac{1}{2}$

La survie des 15 autres cas est inférieure à 2 ans ou inconnue (mais dans ces cas, probablement inférieurs à 2 ans).
Dans huit cas, l'évolution terminale n'est pas notée.
Dans la moitié des cas la survie est inférieure à 2 ans, 4 malades sont décédés dans la première année.

Chez les malades où le diagnostic de mélanome malin a été fait d'emblée à l'examen clinique, la recherche d'une autre localisation semblable primitive n'a été notée que 3 fois (négative d'ailleurs). Elle a été effectuée et notée dans les publications 4 fois après certitude histologique ou à l'occasion d'une récidive.

Les récidives locales : elles sont survenues six fois après traitement et toujours dans la première année.

Les métastases viscérales, après traitement, semblent survenir plus tardivement (après 2 ans dans 3 cas).

Les métastases ganglionnaires par contre sont survenues 3 mois et 5 mois après le traitement pour 2 malades. Dans 3 cas il y a eu abstention thérapeutique, l'évolution s'est faite d'un seul tenant par extension loco-régionale et métastases à distances. (HAVENS - SHIRO NARA - WELSH).

Les examens paracliniques à la recherche des métastases n'ont été notés que dans la moitié des cas.

Le pronostic clinique :

Rien n'est absolu dans les éléments du pronostic, il n'existe pas de parallélisme anatomo-clinique, chaque tumeur évolue de manière différente.

La durée d'évolution de la symptomatologie fonctionnelle :

Un diagnostic précoce améliore les chances de survie, (SHAHEEN). L'étendue des lésions et le volume sont péjoratifs.

HISTOLOGIE - ANATOMO-PATHOLOGIE

1. Le mélanocyte.

Le mélanocyte est une cellule différenciée située dans la couche basale de l'épiderme et capable de synthétiser et lui seul, la mélanine, par opposition aux mélanophores ou mélanophages qui la contiennent sans la synthétiser.

Ces cellules se trouvent à l'état normal dans l'assise basale de l'épiderme, dans la rétine, la choroïde, les méninges, le derme de la région sacrée et aussi au niveau des muqueuses aéro-digestives supérieures et ano-génitales de façon éparse.

C'est une cellule étoilée qui émet des dentrites qui forment une sorte de réseau péricellulaire dans les couches plus superficielles de l'épithélium.

Masson distinguait parmi les mélanocytes des cellules claires fixées à la basale et des cellules de Languerhans épars dans la couche muqueuse. Il a été récemment prouvé (HASHIMOTO et TARNOVSKI) que la deuxième variété n'a pas la même origine que les mélanocytes fixés et que ces cellules peuvent migrer sous la basale et se multiplier, il s'agirait plutôt de macrophages propres à l'épiderme.

Le mélanocyte possède deux propriétés essentielles :
c'est une cellule glandulaire élaborant la mélanine
c'est une cellule migratrice surtout lors des états pathologiques.

II. Histogénèse.

L'origine de ces cellules a donné lieu à trois théories dont la dernière semble actuellement admise par la plupart des auteurs.

La théorie Mésenchymateuse : suppose que les mélanocytes sont d'origine mésodermique.

La théorie Epithéliale : suppose que les mélanocytes sont dérivés des cellules épithéliales (qui sont déjà des cellules différenciées !).

La théorie neuro-ectodermique de MASSON suppose que les cellules du système pigmentaire ont la même origine que les cellules de l'organe du tact mais la différenciation se ferait très tôt au stade embryonnaire. Ceci expliquerait les aspects sarcomateux et carcinomateux rencontrés dans les mélanomes malins.

III. Le pigment mélanique.

Les cellules tumorales sont des cellules productrices de pigment comme les mélanocytes normaux ; mais les mélanomes peuvent être dépourvus de pigment ou n'en contenir qu'en faible quantité.

L'organe responsable de la production mélanique est le mélanosome - autrefois assimilé à une mitochondrie au niveau cytoplasmique.

La mise en évidence du pigement : sa présence ne signifie pas obligatoirement qu'il s'agisse d'une zône tumorale.

Deux méthodes permettent essentiellement cette mise en évidence :

- La réaction de Fontana - coloration de discrémination - assez commune et simple elle permet d'affirmer la présence de mélanine dans les cellules.

- La coloration spécifique DOPA de Bruno - Bloch. C'est une réaction plus complète car elle fait la distinction entre cellules productrices (DOPA +) et les cellules réservoirs non productrices (DOPA -). Mais les mélanocytes ont des périodes de repos où ils peuvent alors apparaître moins colorés.

IV. Destinée du pigment mélanique.

Dans les conditions normales. Le devenir de la mélanine pose encore de nombreux problèmes. Des études récentes montrent qu'il existe une "unité fonctionnelle mélanocytaire" épidermique comprenant le mélanocyte, collé à la basale, qui envoie ses dendrites entre les cellules malphigiennes ou kératinocytes qui reçoivent le pigment.

Les kératinocytes auraient trois fonctions principales (PRUNERAS & GAZZOLO).

Une action directe sur le nombre et la capacité mélanogène des mélanocytes. A partir d'une certaine multiplication kératinocytaire surviendrait une multiplication mélanocytaire.

Le kératinocyte aurait la capacité d'accepter ou de refuser le pigment qui lui est proposé par le dendrite.

Il pourrait dans certaines conditions digérér les grains de mélanine (lorsque ceux-ci sont groupés en amais). Ce phénomène

pourrait expliquer les colorations de peau, alors qu'il n'y a pas de différence significative du nombre des mélanocytes au millimètre carré entre noirs et blancs - les grains de mélanine étant agglomérés en amas chez les blancs (d'où "digestion") et dispersés chez les noirs (non "digestion").

Dans les conditions pathologiques, son devenir paraît différent.

1. Le pigment peut imprégner le stroma tumoral en réalisant la mélanose tumorale. La libération peut se faire de deux manières : le mélanocyte gorgé de pigment dégénère et le libère ainsi.

le mélanocyte sécrète et excrète sa mélanine - lentement (mélanocyte et stroma également colorés) - rapidement (mélanocyte achromique et stroma coloré).

2. Le pigment peut entraîner une mélanose extra-tumorale. Le pigment excrété dans le stroma est repris par des macrophages mobiles qui peuvent alors le stocker dans une zône péri-tumorale dans les ganglions ou les viscères à distance. Cette mélanose péri-tumorale a été remarquée dans deux cas (GUERRIER & BARON).

Lorsque la quantité de mélanine devient très importante tout le système réticulo-endothélial s'imprègne et la mélanose tend à se généraliser.

La mélanurie apparaît alors à ce stade évolué. Cette mélanurie est donc tardive et inconstante. Elle a été notée 5 fois dans les mélanomes malins du larynx ; elle n'a été positive qu'une seule fois (malade de SHANON, deux mois avant le décès).

V. Mélanine et Hormones.

La fonction mélanocytaire est sous la dépendance de la MSH (mélanocyte-stimulating-hormon) d'origine antéhypophysaire. Il existe deux variétés α et β de MSH et ces hormones ont une nette parenté avec l'ACTH antéhypophysaire.

La MSH augmente la teneur en mélanine des mélanocytes. Elle a comme médiateur chimique l'AMP-cyclique et comme antagoniste l'acétyl-choline ; la noradrénaline et en partie la mélatonine.

La régulation de sécrétion de MSH est sous la dépendance de l'hypothalamus et de l'épiphyse. Il existe un facteur de stimulation MRF et d'inhibition MIF d'origine hypothalamique. L'épiphyse agit par l'action permanente de la mélatonine qui inhibe le facteur inhibiteur MIF permettant alors la stimulation hypophysaire par le MRF.

ANATOMO - PATHOLOGIE

L'aspect macroscopique : mises à part les formes achromiques, il offre peu d'intérêt. L'aspect de ces tumeurs est variable dans tous ses caractères.

L'aspect microscopique :

La cellule tumorale : elle est très polymorphe : polyédrique, ronde, ovoïde ou fusiforme (plus typique). Elle est souvent de grande taille. La structure nucléaire est également polymorphe : noyau rond, fusiforme ou même chiffonné, hypertrophique, excentré ou non.

Le cytoplasme est caractérisé de manière inconstante par la présence de mélanine ; il peut apparaître clair et homogène ou plus ou moins abondant.

La structure histologique des mélanomes malins est très variable et nécessite un biologiste averti. Cet extraordinaire polymorphisme a été à l'origine des différentes appellations du mélanome malin : mélano-sarcome ou mélanome-carcinome (le plus souvent rencontré). Même à l'intérieur d'une même tumeur les structures peuvent varier et cette plasticité est un élément d'orientation du diagnostic, surtout dans les formes achromiques (BIMES).

1. L'aspect pseudo-sarcomateux.

Certains auteurs refusent de faire entrer cette variété dans le cadre des mélanomes malins primitifs. Ces tumeurs étant développées à partir de mélanophores ayant migré sous la basale et non pas de mélanocytes situés sur la basale. Dans cette variété, jamais rencontrée au niveau des voies aéro-digestives supérieures (GUERRIER), la muqueuse est normale ou métaplasique (cas d'un mélanome secondaire, CHAMBERLAIN).

Le chorion est envahi par des cellules tumorales, plus ou moins pigmentées, en faisceaux, en tourbillons, sans cloison de réticuline avec parfois une importante réaction inflammatoire. Ces faisceaux s'entrecroisent et la vascularisation est importante.

2. L'aspect pseudo-carcinomateux :

Les cellules sont groupées en thèques, en bulbe d'oignon, en cordon ou en nappe larges et compactes sans tendance à la kératinisation. Il existe une charpente conjonctive et vasculaire et à la périphérie une réaction inflammatoire importante.

3. Des aspects plus rares ont été décrits : aspect de pseudo-réticulo-sarcome ou de pseudo-myélome plasmocytaire, des aspects endocriniens ou cytoblastomateux.

La richesse en capillaires et lymphatiques est un caractère essentiel de ces tumeurs et permet une dissémination rapide des cellules tumorales.

Le mélanome achromique présente les mêmes variations histologiques mais le pigment étant absent rend le diagnostic bien mal aisé. La perturbation de la synthèse mélanique paraît évidente mais n'explique pas la possibilité pour une tumeur achromique de donner des métastases colorées. La coexistence de plages leucoplasiques avec une tumeur végétante noire et mélanose n'est pas expliquée (cas de BARON). Les formes achromiques, relativement nombreuses au niveau du larynx (11 cas sur 19) sont le plus

souvent étiquetés "carcinome indifférencié, " pseudo-carcinome " ou "carcinome anaplasique". L'absence de pigmentation n'a aucun caractère pronostic et le diagnostic repose uniquement sur la cytologie et la structure histologique. Quelle que soit la forme histologique le pronostic est sombre. L'activité mitotique (ANCLA-LEROUX-ROBERT) serait un argument valable de pronostic histologique (moyenne du comptage des mitoses par champs microscopiques). Elle n'a pas été notée dans les cas laryngés ; seuls 2 malades présentaient de "nombreuses mitoses" à l'examen histologique (décédés dans la première année).

La preuve histologique de l'origine primitive.

ALLEN et SPITZ ont insisté les premiers sur l'importance du noevus dit de jonction. Le "noevus jonctionnel" se situe dans la couche basale de la muqueuse, à la zone de jonction de l'épithélium et du chorion. Toute activation de ce noevus serait prélude à un mélanome malin. Elle se caractérise par une forme de collision entre les thèques néoplasiques, formées au-dessus de la basale avec la ligne dermo-épidermique qui mène à la rupture de cette basale et envahissement sous-jacent du chorion.

Cette activité de jonction a été notée 4 fois dans les mélanomes laryngés (CURTISS, NOGUEIRA, BARON, NSAMBA - activité négative pour ce dernier ?)

NOGUEIRA affirma l'origine primitive de son cas sur ce seul critère. Mais son absence n'infirme pas le diagnostic de mélanome primitif dans les autres cas car le mélanome en se développant ou en s'ulcérant peut faire disparaître toute trace de noevus de jonction. Par contre sa constatation est un élément de certitude.

DIAGNOSTIC

Le diagnostic consiste à affirmer le mélanome malin puis son origine primitive ou secondaire.

Le diagnostic de mélanome malin.

Il est de difficulté variable. La clinique seule permet parfois de l'évoquer devant la coloration caractéristique mais l'histologie uniquement peut l'affirmer. Les formes achromiques nombreuses ne se diffèrent en rien cliniquement des autres cancers laryngés et sont le plus sujet à erreur. Trois cas avaient été classés "carcinome" ce qui laisse supposer qu'un certain nombre reste méconnu. Le diagnostic clinique a été évoqué dans huit cas laryngés du fait de la coloration. Le diagnostic des formes achromiques : dans six cas il a été fait sur la pièce d'exérèse. Une biopsie a été pratiquée cinq fois et a permis trois erreurs histologiques (CURTISS, VUORI, NSAMBA) dans les deux autres cas elle permit le diagnostic histologique. Seul l'examen complet de la pièce d'exérèse permet une étude histologique valable.

Le diagnostic de mélanome malin primitif.

Certains auteurs (NOGUEIRA) se fonde uniquement sur la notion d'activité de jonction (qui a été retrouvée deux fois positive) pour affirmer l'origine primitive. Les autres admettent cette origine sur des critères cliniques et paracliniques (d'élimination). La recherche de lésion primitive et les examens paracliniques ont été notés six fois seulement. Pour les autres cas, il s'agit d'une chronologie de faits. La lésion apparaît d'abord au larynx, évoluant par la suite : trois cas avec métastases tardives ; oculaire après trois ans ; rétro-mandibulaire après 4 ans $\frac{1}{2}$; sous-cutané après 3 ans de survie.

La démarche diagnostique.

Toute lésion suspecte, colorée, même faiblement, doit pouvoir évoquer le diagnostic.

Dans les cas achromiques, rien ne permet cliniquement de suspecter le mélanome, c'est l'anatomo-pathologiste qui doit l'évoquer devant des formes néoplasiques inhabituelles (pseudo-carcinome ou pseudo-sarcome).

Dans ce cas le diagnostic est porté uniquement sur des critères cytologiques et architecturaux et sur les réactions de Fontana et de Bruno-Bloch qui devraient être faites d'emblée lors du premier examen histologique.

Lorsque le diagnostic est établi soit par biopsie ou mieux par examen de la pièce d'exérèse il importe de rechercher une lésion primitive et des métastases éventuelles.

La lésion primitive sera recherchée par un interrogatoire détaillé (une lésion même minime peut être en cause)
. un examen somatique (surtout cutanéo-muqueux) et
. un examen neurologique complet. La recherche d'adénopathie est systématique.

Le bilan du mélanome malin est complété par : les radiographies pulmonaires et crâniennes, une scintigraphie hépatique, un examen ophtalmologique détaillé, un électrocardiogramme, un bilan sanguin et urinaire.

C'est la négativation de tous ces examens cliniques et paracliniques qui, jointe à la description histologique (du noevus de jonction surtout) permettra d'affirmer l'origine primitive.

LE TRAITEMENT

Le traitement est difficile à codifier du fait du peu de cas dont on dispose (insuffisant pour juger de l'efficacité des thérapeutiques d'ailleurs très diversifiées pour des cas analogues).

De plus chaque tumeur évolue rapidement de façon capricieuse, imprévisible.

Les méthodes de traitement et leurs résultats.

Certains auteurs sont pour l'abstention thérapeutique, surtout dans les cas dépassés.

La chirurgie seule. C'est l'exérèse large au bistouri électrique qui semble la plus indiquée afin d'éviter les risques d'extension loco-régionale et générale (de manière relative, la dissémination étant plus ou moins précoce). Surtout indiquée dans les cas encore limités en l'absence de toute adénopathie. La chirurgie seule a été pratiquée dans sept cas laryngés de volume variable. Dans cinq cas la tumeur était trop volumineuse, dans un cas l'éxérèse était insuffisante, seul le manade de PANTAZOPOULOS (avec une lésion limitée et une exérèse large) a présenté une survie supérieure à 3 ans.

La radiothérapie. La radiosensibilité de ces tumeurs a été longtemps discutée. Il semblerait qu'il y ait des phases évolutives radiosensibles et des phases de stabilité radiorésistante. GUERRIER signale que les formes achromiques sont résistantes mais cinq cas achromiques ont été irradiés soit comme seul traitement soit comme complément de la chirurgie ; 2 régressions nettes mais transitoires furent notées après ce seul traitement. La plupart des auteurs utilisent cette méthode dans les cas étendus, inopérables avec ou sans adénopathie et métastases.

Des méthodes de sensibilisation ont été tentées et ont donné quelques résultats.

La radiothérapie seule a été utilisée 4 fois pour les mélanomes laryngés, Seul le cas de CURTISS localisé à l'arythénoïde présenta une survie de 4 ans. Le malade de NOGUEIRA survécut huit mois après ce traitement pour une tumeur de la face laryngée de l'épiglotte avec adénopathie présente. Une régression rapide fut notée dans deux cas (NSAMBA et le nôtre) mais une récidive locale survint respectivement après 1 mois $\frac{1}{2}$ et 3 mois.

La chimiothérapie. De nombreux produits ont été utilisés dans les mélanomes malins O.R.L. Leur efficacité paraît très variable. Actuellement MATHE conseille le Méthotrexate à haute dose, avec utilisation rapide de l'antidote. Les auteurs américains utilisent une association de nitroso-urée et vincristine ainsi que la dimethyl- triaseno-imidazol-carboxamide (?) qui leur donnerait 20% de rémission. La chimiothérapie a été utilisée 2 fois, en complément de la chirurgie, 1 fois, de la radiothérapie, 1 fois. Elle ne semble avoir eu aucun effet.

Le traitement à visée anti-hypophysaire. Il se propose de freiner la secrétion de MSH soit par irradiation, soit par chimiothérapie. Ce traitement a été utilisé une seule fois par HUET sans grand résultat.

L'association chirurgie-radiothérapie. Elle serait à visée protectrice ; la chirurgie n'évitant pas, bien souvent, la dissémination. Cette thérapeutique semble offrir le plus de chance de survie.

Le malade de SHAHEEN a subi une exérèse large, un curage ganglionnaire et une radiothérapie ; il a survécu 6 ans. Celui de SHANON après laryngectomie supra-glottique et cobalthérapie survécut 4 ans $\frac{1}{2}$. Les malades de HUET et EL SALAN ont subi des exérèses insuffisantes suivies de radiothérapie ; les résultats ont été plus médiocres.

Le problème ganglionnaire. Le curage ganglionnaire systématique de principe est préconisé par les auteurs anglo-saxons afin d'éviter le risque d'essaimage lymphatique. SHANON, SHARHEEN, VUORI, NSAMBA préconisent cette méthode en l'absence d'adénopathie ou de métastases qui contre-indiquent l'acte chirurgical. (certains auteurs sont intervenus sur des métastases ganglionnaires avec de mauvais résultats).

Au total, il semblerait que le meilleur traitement dans le meilleur des cas (troubles fonctionnels récents, lésion minime endolaryngée ou épiglottique, sans adénopathie ou métastase) soit l'association chirurgicale large (laryngectomie totale ou paritielle supra-glottique) curage ganglionnaire systématique et radiothérapie en champ large et étalée dans le temps en post - opératoire ; traitement mutilant et mal accepté par rapport aux résultats bien souvent décevants. Dans le cas de lésion étendue ou dans le cas d'adénopathie présente (de plus mauvais pronostic, de même que les localisations à l'hémilarynx ou au sinus piriforme) la radiothérapie pourrait être discutée en pré-opératoire à condition qu'elle soit efficace, entraînant une régression rapide et permettant une intervention.

Le meilleur traitement serait une chimiothérapie efficace.

-:-

Vu :
Le Président :

Signé : P. PIALOUX

Vu :
Le Doyen :

Signé : A. GROSSIORD

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris :

Signé : R. MALLET

BIBLIOGRAPHIE

Pf. Y. GUERRIER & R. ORIOL.
"Les Mélanomes malins primitifs en O.R.L. "
Masson , 1964.

SHANON & COVO
"Melanoma of the épiglottis"
Arch. Otolaryng. 1970.

NOGUERA & MONTSERRAT
"Mélanome malin primitif achromique du larynx."
Cahier d'O.R.L. 1966.

VUORI & HORMIA
"Primary malignant mélanoma of the larynx and pharynx"
Clinical Records, 1969.

EL SALAN & BARBERY
"Malignant mélanoma involving the larynx.
Report of two cases " , 1966.

LEROUX - ROBERT.
"Mélanomes malins muqueux en O.R.L."
Annales Otolaryng. 1970.

NSAMBA C. :
"A case of malignant mélanoma of the larynx"
Journalllaryngo. 80, 1178, 1966.

ANCLA - LEROUX - ROBERT - DE BRUX.
"Mélanomes malins des muqueuses des voies aéro-digestives supérieures".
Annales Otolaryng. Paris 1970.

CHAMBERLAIN.

"Malignant mélanoma metastatic to the larynx"
Arch. Otolryng. 1966.

PANTAZOPOULOS.

"Malignant melanoma of the larynx"
Laryngoscope 74. 95. I02. 1964.

BARON F. & LEGENT F.

"Un nouveau cas de mélanome malin du larynx"
Revue laryngo. Bordeaux 1971.

Entretiens de BICHAT

"Les mélanomes des voies aéro-digestives supérieures"
1968.

MORNEX R.

"Physiologie de l'hypophyse"
Encyclopédie Médico-Chirurgicale 9. I970.

TOURAINE R., G. AITKEN

"L'appareil pigmentaire cutané"
La revue du praticien nov. 1969.

-:-

SERMENT

-:-

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les moeurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses !

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !

-:-